

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THESE **316** N°
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Travail du Laboratoire de Pharmacologie et de Matière Médicale
de la Faculté de Médecine de Paris

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE
DE
QUELQUES HOMOLOGUES SUPÉRIEURS
DE LA
THÉOBROMINE

PAR

FERNAND MERCIER

Né à Paris, le 10 Décembre 1893

Licencié ès-Sciences

Chef du Laboratoire de Pharmacologie et de Matière Médicale
de la Faculté de Médecine de Paris

Président : M. POUCHET, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1922

81E

316

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

4 M.

81E

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THESE

N°.....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Travail du Laboratoire de Pharmacologie et de Matière Médicale
de la Faculté de Médecine de Paris

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

DE

QUELQUES HOMOLOGUES SUPÉRIEURS

DE LA

THÉOBROMINE

PAR

FERNAND MERCIER

Né à Paris, le 10 Décembre 1893

Licencié ès-Sciences

Chef du Laboratoire de Pharmacologie et de Matière Médicale
de la Faculté de Médecine de Paris

Président : M. POUCHET, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1922



Faculté de Médecine de Paris

DOYEN.....

M. ROGER

PROFESSEURS.....

MM.

Anatomie.....
Anatomie médico-chirurgicale.....
Physiologie.....
Physique médicale.....
Chimie organique et chimie générale.....
Bactériologie.....
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....
Pathologie et Thérapeutique générale.....
Pathologie médicale.....
Pathologie chirurgicale.....
Anatomie pathologique.....
Histologie.....
Pharmacologie et matière médicale.....
Thérapeutique.....
Hygiène.....
Médecine légale.....
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
Pathologie expérimentale et comparée.....

NICOLAS
CUNEO
CH. RICHET
André BROCA
DESGREZ
BEZANÇON
BRUMPT
MARCEL LABBE
RENON
LECENE
LETULLE
PRENANT
POUCHET
CARNOT
LÉON BERNARD
BALTHAZARD
MENETRIER
ROGER
ACHARD
WIDAL
GILBERT
CHAUFFARD
MARFAN
NOBECOURT

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la 1^{re} enfance.....
Clinique des maladies des enfants.....
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en-
céphale.....
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
Clinique des maladies du système nerveux.....
Clinique des maladies contagieuses.....

CLAUDE
JEANSELME
PIERRE MARIE
TEISSIER
DELBET
LEJARS
HARTMANN
GOSSET
DE LAPERSONNE
LEGUEU

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
Clinique des maladies des voies urinaires.....

BAR
COUVELAIRE
BRINDEAU

Clinique d'accouchement.....

Clinique gynécologique.....
Clinique chirurgicale infantile.....
Clinique thérapeutique.....
Clinique oto-rhino-laryngologique.....
Clinique thérapeutique chirurgicale.....
Clinique propédeutique.....

J. L. FAURE
AUGUSTE BROCA
VAQUEZ
SEBILEAU
DUVAL
SERGENT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI
AIGLAVE
BASSET
BAUDOIN
BLANCHETIERE
BRANCA
CHAMPY
CHEVASSU
CHIRAY
CLERC
DEBRÉ
DESMAREST

DUVOIR
FIESSINGER
GARNIER
GOUGEROT
GREGOIRE
GUENIOT
GUILLAIN
HEITZ-BOYER
JOYEUX
LABBE (HENRI)
LAIGNEL-LAVASTINE
LANGLOIS

LARDENNOIS
LE LORIER
LEMIERRE
LEQUEUX
LEREBoullet
LERI
LEVY-SOLAL
MATHIEU
METZGER
MOCOQUOT
MULON
OKINCZYC
PHILIBERT

RATHERY
RETTNER
RIBIERRE
RICHAUD
ROUSSY
ROUVIERE
SCHWARTZ (A)
TANON
TERRIEN
TIFFENEAU
VILLARET

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MON FRÈRE

LE DOCTEUR L. J. MERCIER

*Mon premier maître en pharmacologie,
en témoignage de ma bien frater-
nelle affection.*

A MON CHER MAITRE

M. LE PROFESSEUR G. POUCHET

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE

PUBLIQUE DE FRANCE

PROFESSEUR DE PHARMACOLOGIE ET DE MATIÈRE

MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

Avant d'aborder notre sujet, nous tenons à exprimer à notre Maître, M. le Professeur POUCHET, toute notre gratitude pour l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné depuis de longues années. Encore jeune étudiant au P. C. N., nous fréquentions déjà son laboratoire et dès notre première année d'études médicales nous assistions notre frère, le docteur L. J. MERCIER, comme moniteur des Travaux pratiques de Pharmacologie. A notre retour des armées, en 1919, M. le Professeur Pouchet nous désigna comme chef de son laboratoire, nous l'en remercions tout particulièrement et l'assurons de notre profonde affection.

Nous tenons aussi à exprimer notre gratitude à M. le Professeur agrégé RICHAUD, qui, depuis deux ans, nous a permis de collaborer, avec lui, à l'enseignement des Travaux Pratiques de Pharmacologie et nous le remercions pour la cordiale sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

Nous adressons également nos remerciements à M. le Professeur agrégé TIFFENEAU dont la bienveillance et les conseils éclairés ne nous ont jamais fait défaut dans nos recherches pharmacodynamiques.

Nous tenons enfin à exprimer notre cordiale sympathie et nos sincères remerciements à notre prédécesseur dans notre poste au laboratoire de pharma-

cologie, M. le Docteur BRISSEMORET, qui nous a prêté son précieux concours dans nos recherches et dont la compétence chimique et pharmacodynamique nous a guidé sûrement dans notre étude comparée.

Introduction

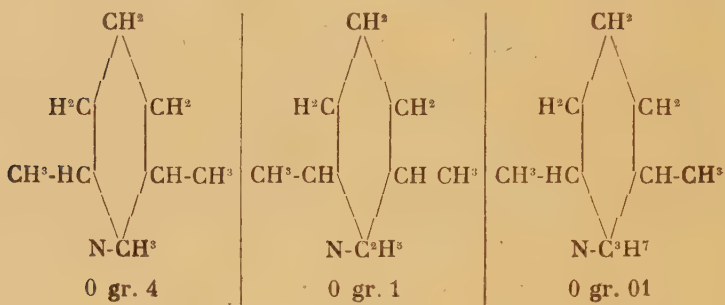
On admet généralement que l'activité physiologique dans une série de composés organiques homologues est d'autant plus grande que plus lourde est la masse de l'alcoyle substituant un des atomes d'hydrogène du corps de la série pris comme type.

Le fait paraît exact non seulement quand l'alcoyle remplace un des H de la chaîne carbonée, mais encore quand la substitution intéresse un azote basique ou un oxhydrile.

C'est ainsi que dans la série de la pipéridine la toxicité progresse géométriquement de la pipéridine à la propylpipéridine ou conicine.

$ \begin{array}{c} \text{CH}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}^2\text{C} \quad \text{CH}^2 \\ \quad \\ \text{H}^2\text{C} \quad \text{CH}^2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{CH}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}^2\text{C} \quad \text{CH}^2 \\ \quad \\ \text{H}^2\text{C} \quad \text{CH-CH}^3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{CH}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}^2\text{C} \quad \text{CH}^2 \\ \quad \\ \text{H}^2\text{C} \quad \text{CH-C}^2\text{H}^5 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{CH}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}^2\text{C} \quad \text{CH}^2 \\ \quad \\ \text{H}^2\text{C} \quad \text{CH-C}^3\text{H}^7 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH} \end{array} $
Pipéridine.	Méthyl- pipéridine ou Pipécoline	Ethyl- pipéridine.	Propyl- pipéridine ou Conicine.
Toxicité : <u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>

La toxicité croît également dans la série de l' $\alpha\alpha'$ diméthylpipéridine quand on remplace le méthyle de la Nméthyl- $\alpha\alpha'$ -diméthylpipéridine, par un éthyle et quand on remplace l'éthyle par un propyle.



(Toxicité en grammes par kilo de lapin).

On sait encore que l'éther méthylique de la cupréine (quinine) est plus actif physiologiquement que ce phénol, mais que les éthers éthylique et propylique de la cupréine sont plus actifs que la quinine.

Le présent travail a eu pour but de rechercher quelles modifications d'ordre physiologique et toxique, un médicament comme la théobromine, subissait, quand on remplace l'H de son N en position (1) par un alcoyle : le méthyle (caféine), l'éthyle, le propyle ou l'allyle.

La théobromine, si nous adoptons la formule donnée par FISCHER (1), est la 3, 7 diméthyl, 2, 6 dioxypurine.

(1) FISCHER. — D. Chem. G. 30, 1845, D. R. 97577.



Ses homologues créés respectivement en position (1) deviennent :

La 1 méthyl, 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine ou caféine.

La 1 éthyl, 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine ou éthythéobromine.

La 1 propyl, 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine ou propylthéobromine.

La 1 allyl, 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine ou allylthéobromine.

Nous diviserons notre travail comme suit :

I. Dans une première partie nous ferons un exposé rapide des principales propriétés physiques de la théobromine et de ses homologues supérieurs et signalerons quelques-unes de leurs propriétés chimiques.

II. La deuxième partie de notre thèse sera consacrée à l'étude physiologique et toxicologique de ces différentes substances.

1° Dans un premier chapitre nous étudierons la symptomatologie générale et la toxicité de la théobromine et de ses homologues sur la grenouille, le souris, le cobaye et le chien.

2° Dans un second chapitre nous exposerons l'action exercée sur le système musculaire par ces cinq dérivés xanthiques.

3° Enfin, dans un troisième chapitre nous ferons une étude comparée chez les animaux à sang froid et les animaux à sang chaud, de l'action sur le cœur et la circulation provoquée par ces différents produits.

PREMIÈRE PARTIE

Etude Physique et Chimique

LA THÉOBROMINE ou 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine a été isolée des semences de cacao (théobroma cacao, Sterculiacées) par Woskresensky en 1842. Ses propriétés diurétiques ont été démontrées par Schröder en 1888 et à la suite des travaux de Germain Sée, en 1893, elle a été introduite dans la thérapeutique.

Elle se présente sous la forme de fines aiguilles blanches, se sublimant sans décomposition vers 290° - 295° . Sa solubilité dans l'eau est très faible, il faut 1600 parties d'eau à la température de 17° pour dissoudre une partie de théobromine. Elle est beaucoup plus soluble dans l'eau chaude (1 partie pour 148,5 parties d'eau bouillante). Elle est très peu soluble dans l'alcool absolu, plus soluble dans l'alcool aqueux.

En présence de solutions aqueuses de benzoate de soude ou de salicylate de soude, la solubilité de la théobromine est augmentée, mais reste encore peu

élevée: 100 grammes de solution aqueuse de benzoate de soude à 25 gr. % dissolvant seulement 0 gr. 80 de théobromine, ce qui correspond à 1 partie de théobromine soluble dans 122 parties de benzoate de soude à 25 %.

La théobromine est soluble dans les solutions aqueuses de sels à réaction alcaline et principalement dans les solutions aqueuses de phosphate trisodique (1).

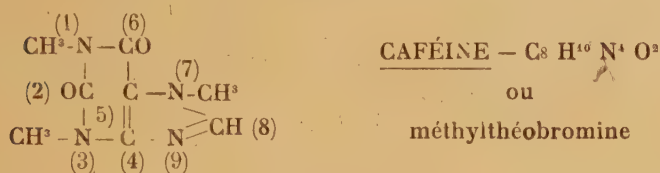
Une solution de 4 gr. 22 de phosphate trisodique dans 100 cc d'eau distillée peut dissoudre 1 gramme de théobromine. Dans nos expériences nous avons employé cette solution de phosphate trisodique comme dissolvant de la théobromine, ce qui nous a permis de pouvoir injecter cette substance aux divers animaux.

La théobromine peut se combiner aux alcalis, l'hydrogène du chaînon I pouvant être remplacé par un atome d'alcali : sodium, lithium. On obtient ainsi des théobromines sodique ou lithinée, beaucoup plus solubles dans l'eau que la théobromine; mais dont les solutions aqueuses présentent une réaction très fortement alcaline et caustique et sont, de plus, extrêmement instables, l'acide carbonique de l'air les décomposant.

La théobromine réagit avec les acides phénols molécule pour molécule et donne des combinaisons cris-

(1) BRISSEMORET. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1898, VII, p. 176.

tallisées qui caractérisent dans son complexe les restes d'un noyau de diazol (1).



La CAFÉINE ou 1,3,7 triméthyl, 2,6 dioxypurine a été découverte dans le café par Runge en 1820.

Elle se présente sous la forme de cristaux soyeux d'aspect cotonneux. Elle fond à 234° et se sublime facilement en longues aiguilles. Sa solubilité dans l'eau froide est peu considérable : 1 partie dans 75 parties d'eau à 15°. Elle est beaucoup plus soluble dans l'eau chaude ; elle est soluble dans l'alcool (1 partie dans 25 parties d'alcool à 85 %), dans le chloroforme, moins soluble dans l'éther.

Sa solubilité dans les solutions aqueuses de benzoate de soude et de salicylate de soude est considérable et permet son emploi thérapeutique sous forme d'injections. Une solution aqueuse de benzoate de soude à 25 gr. %, dissout 15 grammes de caféine %, ce qui correspond à une solubilité de 1 partie de caféine dans 6,66 parties de solution aqueuse de benzoate de soude à 25 gr. %.

Comme la théobromine, la caféine donne des combinaisons avec les acides phénols et probablement

(1) BRISSEMORET. — *B. S. Chimique Paris*, 3^e série, t. 35, p. 316, 1906.

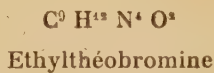
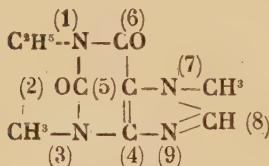
pour les mêmes raisons ; mais alors que les sels de théobromine additionnés d'une molécule d'un alcali sont décomposés, les sels correspondants de caféine additionnés de la quantité théorique d'alcan, donnent, par évaporation, des sels doubles très solubles.

L'un d'eux, le salicylate de soude et de caféine,

$C^7 H^5 NaO^3$, $C^8 H^{10} N^4 O^2$, H^2O a été décrit autrefois par M. Tanret (1).

La caféine possède des propriétés chimiques qui la rapprochent de l'acide urique. Elle donne comme ce dernier corps la réaction de la murexide.

L'ETHYLTHEOBROMINE ou 1 éthyl, 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine



peut être préparée en faisant réagir l'iodure d'éthyle sur les sels de sodium ou d'argent de la théobromine (2).

Elle se présente sous la forme de fines aiguilles pailletées rappelant l'aspect des cristaux de caféine. Ces aiguilles fondent à 165°-166°. Sa solubilité dans l'eau froide est environ deux fois plus grande que celle de la caféine, 100 grammes d'eau distillée à la

(1) TANRET. — *Journ. de Ph. et de Chimie*, 1882, 5^e série, t. 5.

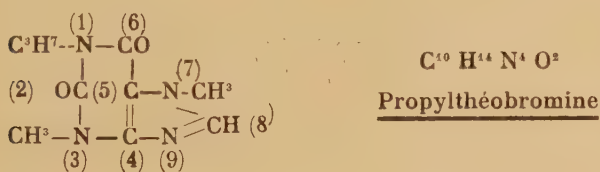
(2) VAN DER SLOOTEN. — *Centr. Blatt.*, 284, 1897 (1).

BRÜNNER et LEINS. — *D. Chem. G.*, 30, 2584, 1897.

température de 15° en dissolvent 2 gr. 87, ce qui correspond à une solubilité de 1 partie d'éthylthéobromine dans 35 parties d'eau. L'éthylthéobromine est soluble dans l'alcool, le chloroforme.

Elle est encore plus soluble que la caféine dans les solutions aqueuses de benzoates alcalins. D'après nos recherches, 100 gr. de la solution aqueuse de benzoate de soude à 25 % peuvent dissoudre 17 gr. d'éthylthéobromine à la température de 15°, ce qui donne une solubilité d'environ 1 partie dans 6 parties de la solution aqueuse de benzoate de soude.

LA PROPYLTHÉOBROMINE ou 1 propyl, 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine



peut être préparée en faisant réagir l'iodure de propyle sur les sels de sodium ou d'argent de la théobromine (1).

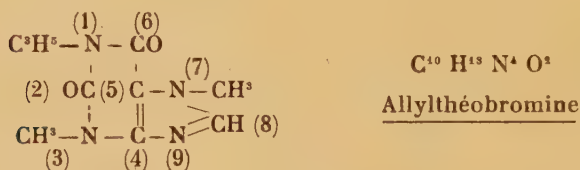
Son aspect rappelle celui de l'éthylthéobromine. Elle fond à 140°. Sa solubilité dans l'eau froide se rapproche de celle de la caféine : 1 gramme dans 100 grammes d'eau distillée à la température de 15°. Elle est aussi très soluble dans les solutions aqueuses de benzoates alcalins ; nous avons trouvé que 100 grammes de solution aqueuse de benzoate de soude à

(1) VAN DER SLOOTEN. — Loc. citat.

25 gr. %, étaient capables de dissoudre 12 grammes 5 de propylthéobromine, ce qui correspond à une solubilité de 1 partie de propylthéobromine dans 8 parties de solution de benzoate de Na.

La symptomatologie générale et la toxicité de la propylthéobromine et de l'éthylthéobromine n'ont fait l'objet d'aucune recherche jusqu'au présent travail (1). Seule l'action diurétique de ces deux substances a été étudiée par Peter Bergell et Paul Friedrich Richter (1 bis) dans un travail sur l'action diurétique des substances du groupe de la purine.

Enfin l'ALLYLTHEOBROMINE est la 1 allyl, 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine.



Cette substance a été introduite récemment en thérapeutique à la suite des travaux du D^r Rist à Zurich et du D^r Richard Saint-Yves à Lyon (2), qui ont démontré l'action diurétique incontestable de ce produit. Ces travaux ont été complétés par les recher-

(1) Nous tenons à adresser nos sincères remerciements à MM. Lau-
noy et Valeur, qui ont eu l'amabilité de nous faire préparer dans les
laboratoires des établissements Poulenc, les échantillons d'éthylthéo-
mine et de propylthéobromine qui nous ont servi dans nos recherches
expérimentales.

(1 bis) PETER BERGELL et P. F. RICHTER. — *Zeitsch. f. Exp. Path.*,
1905, I, 655).

(2). RICHARD SAINT-YVES. — Thèse de Doctorat, Lyon, 1920.

ches de M. le Professeur Pouchet (1) qui a déterminé quelques coefficients physiques de l'allylthéobromine, et étudié l'action de cette substance sur le système musculaire, expériences dans lesquelles nous l'avons assisté et que nous avons reprises comparativement avec l'étude de l'action sur le muscle des autres homologues de la théobromine.

L'allylthéobromine se présente sous l'aspect de paillettes blanc nacré, elle fond à 140°. Sa solubilité dans l'eau froide est peu élevée, il faut 200 parties d'eau à 15° pour dissoudre 1 partie d'allylthéobromine. Elle est plus soluble dans l'eau chaude. Sa solubilité dans l'eau froide est augmentée par la présence de benzoates alcalins ; mais cette solubilité dans les solutions aqueuses de benzoates alcalins est inférieure à la solubilité des homologues étudiés précédemment, 100 gr. de solution de benzoate de soude à 25 gr. % d'eau dissolvent 8 gr. 65 d'allylthéobromine, ce qui correspond à une solubilité de 1 partie dans environ 11 $\frac{1}{2}$ parties de solution de benzoate de Na à 25 %.

Nous résumons dans le tableau ci-dessous les solubilités comparées de la théobromine et de ses homologues supérieurs, dans l'eau distillée et dans une solution aqueuse de benzoate de soude à 25 gr. (Solubilités prises à la température de 15°).

(1) G. POUCHET. — Etude pharmacodynamique de l'allylthéobromine, *Gaz. des Hôpitaux*, n° 99, 23 et 25 novembre 1920.

Pour dissoudre :

<i>1 partie de</i>	<i>Eau</i>	<i>Solut. benzoate Na à 25 o/o</i>
Théobromine.....	1600	122
Caféine.....	75	6,6
Ethylthéobromine....	35	5,9
Propylthéobromine...	100	8
Allylthéobromine.....	200	11,5

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I

Symptomatologie générale et toxicité comparées

Nous avons étudié l'action générale et la toxicité des homologues supérieurs de la théobromine, sur les animaux à sang froid et sur les animaux à sang chaud.

En ce qui concerne la caféine, les travaux qui ont été effectués sur la symptomatologie générale et la toxicité de cette substance sont trop nombreux pour que nous les résumions dans le cadre trop restreint de notre travail. Nous ne citerons que les plus marquants d'entre eux, renvoyant pour plus ample documentation au travail de William Salant et Rieger (1).

SUR LA GRENOUILLE, nous avons employé au cours de nos expériences des solutions aqueuses des divers homologues de la théobromine. Nous avons injecté

(1) WILLIAM SALANT et J. RIEGER. — US Department of agriculture. Bureau of Chemistry, *Bulletin*, n° 148, avril 191.

ces substances dans les sacs lymphatiques dorsaux, à des doses variant de 1 milligramme à 10 et 15 millig.

Quant à la théobromine, nous l'avons injectée en solution dans le phosphate de soude tribasique (solution contenant 1 gramme de théobromine pour 100 grammes de solution aqueuse de phosphate trisodique à 4 gr. 22 %).

La symptomatologie de la caféine chez la grenouille a fait le sujet de nombreux travaux : Schmiedeberg (1) fit le premier, en 1874, une étude très détaillée de cette question. Il conclut de séries d'expériences faites sur diverses espèces de grenouilles que la symptomatologie de la caféine différait suivant l'espèce expérimentée — une injection de 1 à 2 centigrammes de caféine dans les sacs lymphatiques dorsaux de « *Rana esculenta* » provoquait de l'hyperexcitabilité réflexe suivie rapidement de convulsions et de spasmes tétaniques. La même dose administrée à « *Rana temporaria* » provoquait surtout de la rigidité musculaire et de la contracture.

Successivement Leblond, en 1883 (2), Filehne, en 1886 (3), Parisot en 1890 (4), reprirent ces expériences. Leurs conclusions diffèrent un peu de celles de Schmiedeberg, il semble que les différences qui existent entre la symptomatologie de la caféine chez les grenouilles vertes et rousses, soient surtout une ques-

(1) SCHMIEDEBERG et BUNGE. — *Arch. Exper. Path. Pharm.*, 1874, 2-62.

(2) LEBLOND. — Thèse Doctorat, Paris, 1883.

(3) FILEHNE. — *Arch. Phys.*, 1886, p. 72.

(4) PARISOT. — Thèse Doctorat, Paris 1890.

tion d'intensité d'action, une dose mortelle pour les grenouilles rousses n'étant que toxique pour les grenouilles vertes.

Nous avons tenu à étudier comparativement à l'action des autres homologues de la théobromine, l'action de la caféine chez les grenouilles. Nous avons expérimenté cette substance à la fois chez des grenouilles vertes et rousses. Les phénomènes que nous avons constatés ne semblent pas différer suivant l'espèce, mais bien suivant la dose et la susceptibilité individuelle. En effet, chez deux grenouilles vertes de 30 grammes ayant reçu l'une 1 centigramme et l'autre 5 milligrammes de caféine, nous avons constaté chez la première de la contracture sans hyperexcitabilité réflexe ni convulsions, alors que la seconde, quoique ayant reçu une dose moitié moins élevée, présenta, deux heures après l'injection, des convulsions cloniques et du tétanos survenant à la moindre excitation.

Sous l'influence de la théobromine, les phénomènes constatés ont été très peu marqués et il nous a été impossible de déterminer la part due à la théobromine et celle provoquée par le phosphate de soude. En effet, dans une de nos expériences, une grenouille verte de 30 gr. mourut à la suite d'une injection de 10 milligrammes de théobromine (soit 1 cc de la solution dans le phosphate trisodique) après avoir présenté de la contracture ; mais une grenouille témoin mourut également à la suite de l'injection

d'un centimètre cube de solution aqueuse de phosphate trisodique à 4 gr. 22 %.

La symptomatologie des autres homologues supérieurs de la théobromine : éthylthéobromine, propylthéobromine et allylthéobromine, chez la grenouille, se rapproche des phénomènes provoqués par la caféine.

Sous l'influence d'une injection de 2 à 5 milligrammes d'allylthéobromine à des grenouilles rousses ou vertes de 20 à 30 gr., on voit survenir peu de temps après l'injection une hyperexcitabilité réflexe très intense ; l'animal, au moindre attouchement, au plus léger bruit, présente des secousses cloniques des pattes avec opisthotonos. Si la dose est faible, l'animal reste dans cet état pendant 24 et même 48 heures : hyperexcitable, présentant des crises tétaniques à la moindre excitation, symptomatologie rappelant celle de la strychnine. Si la dose est plus forte, variant entre 5 et 10 milligrammes pour une grenouille de 25 à 30 gr. les phénomènes convulsifs s'accroissent rapidement ; entre les crises convulsives, l'animal est en état de contracture tétanique, la tête en hyperextension, les pattes antérieures croisées, les pattes postérieures étendues, rigides. La mort survient bientôt, l'animal étant complètement rigide.

Les symptômes provoqués par l'éthylthéobromine sont moins marqués que ceux de l'allylthéobromine. A la suite de l'injection de 4 à 5 milligrammes d'éthylthéobromine à des grenouilles de 20 à 30

grammes, les phénomènes les plus marqués consistent en une contracture des pattes antérieures qui deviennent rigides, inexcitables même au courant électrique ; les pattes postérieures restent flasques et se contractent quand on les touche, mais la contraction et la décontraction sont beaucoup plus lentes qu'à l'état normal ; la tête participe à la contracture du train antérieur et se maintient rigide en hyperextension.

Ces phénomènes se sont produits dans le plus grand nombre de nos expériences sur l'éthylthéobromine. Mais dans une de nos expériences, une grenouille de 15 grammes, à la suite d'une injection de 2 milligrammes $\frac{1}{2}$ d'éthylthéobromine, présenta de l'hyperexcitabilité réflexe avec secousses cloniques et tétanos, phénomènes qui durèrent 24 heures au bout desquelles l'animal mourut en attitude strychnique, comme sous l'influence de l'allylthéobromine.

La propylthéobromine provoque les mêmes symptômes que l'éthylthéobromine avec prédominance des phénomènes de contracture, et si la dose est suffisante l'animal meurt sans présenter d'autres manifestations.

En résumé, si nous comparons les phénomènes provoqués chez la grenouille par la théobromine et ses homologues supérieurs, nous voyons que la théobromine mise à part par suite des difficultés de son étude expérimentale, les quatre autres théobromines substituées présentent la même symptomatologie à

l'intensité près. De tous ces dérivés c'est l'allylthéobromine qui possède les propriétés convulsivantes les plus intenses : une dose de 1 milligramme à 1 milligramme $\frac{1}{2}$ de cette substance étant suffisante pour provoquer chez une grenouille de 20 à 30 gr. de l'hyperexcitabilité réflexe et des phénomènes convulsifs, alors que la même dose de caféine, de propylthéobromine ou d'éthylthéobromine, ne provoque aucun symptôme.

Quant à la détermination de la dose mortelle de ces différents produits, il est bien difficile de la fixer rigoureusement chez la grenouille étant donné la résistance très variable de ces animaux, surtout lors des changements de température. Des nombreuses expériences que nous avons faites sur ces animaux (expériences qui se sont étendues sur plus d'un an, d'octobre 1920 à mai 1922) il résulte que l'allylthéobromine est de tous ces dérivés xanthiques, le plus toxique, des doses de 2 milligr. $\frac{1}{2}$ et de 3 milligr. ayant provoqué la mort de grenouilles de 30 gr. dans deux de nos expériences. La dose de 5 milligrammes pouvant être considérée comme certainement mortelle pour une grenouille verte ou rousse de 25 à 30 grammes.

Les doses toxiques mortelles de propylthéobromine et d'éthylthéobromine, sont légèrement plus élevées que celles d'allylthéobromine ; elles varient entre 5 et 10 milligrammes. Quant à la caféine, il semble qu'il faille atteindre 10 à 12 milligrammes

pour provoquer la mort de grenouilles vertes ou rous-
ses de 25 à 30 grammes.

CHEZ LES SOURIS, l'action générale de la théobromine et de ses homologues a été déterminée par voie d'injections sous-cutanées.

Les phénomènes convulsifs sont surtout marqués sous l'influence de l'allylthéobromine. Une injection sous-cutanée de 2 milligrammes $\frac{1}{2}$ d'allylthéobromine à une souris de 25 gr. provoque, sitôt après l'injection, une accélération considérable des battements cardiaques et des mouvements respiratoires ; en même temps s'installe une hyperexcitabilité réflexe très intense : l'animal bondissant dans le cristalliseur au moindre attouchement et au plus léger bruit. Une dizaine de minutes après l'injection l'animal tombe sur le côté et présente des convulsions cloniques des quatre pattes, convulsions exagérées par la moindre excitation. Cet état convulsif se poursuit jusqu'à la mort qui survient une heure environ après l'injection, l'animal étant alors en état de contracture généralisée.

La symptomatologie de l'éthylthéobromine diffère légèrement de celle de l'allylthéobromine, surtout en ce qui concerne l'intensité des convulsions. Une injection sous-cutanée de 2 milligrammes d'éthylthéobromine à une souris de 16 gr. (soit 12 cgr $\frac{1}{2}$ par kilo d'animal) provoque d'abord une légère polypnée. l'animal reste somnolent dans un coin du cristalliseur. Bientôt apparaissent des secousses convulsives du train antérieur avec projection de la tête en avant,

et s'accompagnant d'ouverture spasmodique des mâchoires probablement par tétanisation des muscles masticateurs. Ces secousses surviennent spontanément et présentent une succession rythmée. Entre ces périodes convulsives l'animal semble dormir. Cet état persiste plus ou moins longtemps ; si la dose injectée est plus forte, on voit survenir des convulsions généralisées à la période ultime de l'intoxication, mais jamais ces convulsions n'atteignent l'intensité de celles provoquées par l'allylthéobromine, et même peu de temps avant la mort elles alternent avec des périodes de calme pendant lesquelles l'animal semble dormir.

Sous l'influence de la propylthéobromine, les symptômes sont assez analogues à ceux provoqués par l'éthylthéobromine, mais là encore nous trouvons quelques attitudes caractéristiques de l'animal qui donnent à chaque intoxication une physionomie un peu particulière. Une injection sous-cutanée de 3 mgr de propylthéobromine à une souris d'environ 20 gr. provoque au bout d'une dizaine de minutes des mouvements latéraux de la tête, l'animal appuie sa tête au fond du cristallisoir et la déplace de gauche à droite ; en un mouvement de reptation. En même temps survient de l'ouverture spasmodique des mâchoires avec opisthognathisme. Puis, à intervalles réguliers, l'animal se dresse sur ses pattes postérieures et gratte son museau avec ses pattes antérieures (phénomènes que nous retrouverons dans la symptomatologie chez le cobaye et dûs vraisemblablement à l'ac-

tion irritante de la propylthéobromine s'éliminant au niveau de muqueuse buccale). Entre les périodes convulsives, l'animal très dyspnéique, semble dormir. Comme sous l'influence de l'éthylthéobromine ces phénomènes persistent pendant plusieurs heures avec prédominance de la somnolence et retour à l'état normal, si la dose est peu élevée ; apparition des convulsions, de la contracture et mort par asphyxie sous l'influence des fortes doses.

Quant à la caféine les symptômes qu'elle provoque chez la souris sont analogues à ceux provoqués par l'allylthéobromine : hyperexcitabilité réflexe et convulsions avec contracture et mort par asphyxie ; mais les doses nécessaires pour provoquer ces symptômes, sont, à poids égaux d'animaux, au moins deux fois plus fortes que les doses d'allylthéobromine provoquant les mêmes symptômes.

Enfin nous avons cherché à déterminer la symptomatologie de la théobromine chez la souris et avons employé pour cette recherche la solution de théobromine dans le phosphate trisodique en injection sous-cutanée. Nous avons injecté des doses atteignant jusqu'à 10 milligr. de théobromine pour une souris de 25 gr., sans obtenir d'autres phénomènes qu'une sensation de douleur manifestée par l'animal à l'endroit de l'injection, de la somnolence et une polypnée très intense apparue subitement au cours d'une de nos expériences, polypnée qui a persisté pendant une vingtaine de minutes. Au cours de ces expériences deux souris ayant reçu res-

pectivement 0 gr. 38 et 0 gr. 45 de théobromine par kilo d'animal, moururent. Une autre souris ayant reçu une injection sous-cutanée d'une dose de théobromine correspondant à 0 gr. 50 par kilo d'animal, survécut. (Au-dessous de 0 gr. 35 par kilo d'animal, la survie est constante).

La toxicité de la théobromine et de ses homologues supérieurs, chez la souris, peut être facilement déduite des résumés suivants de protocoles d'expériences prises parmi les plus intéressantes :

I. CAFÉINE

1° 26 avril 1921. — Souris 25 grammes. Injection sous-cutanée de 5 *milligrammes* caféine (soit 20 centigrammes par kilo d'animal), à 14 h. 50. Pas de phénomènes convulsifs. *Survie*.

2° 3 mai 1921. — Souris 20 gr. Injection sous-cutanée de 7 *milligrammes* caféine (soit 35 cgr par kilo), à 9 heures 40. A 9 h. 50, hyperexcitabilité réflexe, convulsions, tétanos. *Mort* à 10 h.

3° 3 mai 1921. — Souris, 24 gr. Injection sous-cutanée de 6 *milligrammes* caféine (25 cgr par kilo) à 10 h. *Mort* à 13 h. 15 après phénomènes convulsifs.

4° 20 octobre 1921. — Souris 20 gr. Injection sous-cutanée de 4 *milligrammes* $\frac{1}{2}$ caféine à 10 h. (soit 22 cgr. par kilo). *Mort* à 14 h. 20 après convulsions.

La dose mortelle de caféine administrée par voie hypodermique semble donc être, chez la souris, de 22 à 25 *centigrammes* par kilo d'animal.

II. ÉTHYLTHÉOBROMINE

1° 10 mai 1921. — Souris 22 gr. Injection sous-cutanée de 2 *milligrammes* éthylthéobromine (9 cgr. par kilo) à 14 h., pas de convulsions. *Survie*.

2° 10 mai 1921. — Souris 16 gr. Injection sous-cutanée de 2 *milligrammes* éthylthéobromine (12,5 cgr. par kilo) à 15 h. 10. A 15 h. 30, secousses convulsives. 16 h., somnolence. L'animal est trouvé *mort* le 11 mai.

3° 10 mai 1921. — Souris 15 gr. Injection sous-cutanée de 3 *milligrammes* éthylthéobromine (20 cgr. par kilo) à 16 h. *Mort* en 24 heures, après phénomènes convulsifs.

4° 17 mai 1921. — Souris 23 gr. Injection sous-cutanée de 3 *milligrammes* éthylthéobromine (12,5 cgr. par kilo) à 14 h. Animal *mort* le 21 mai, 4 jours après injection.

5° 19 mai 1921. — Souris 25 gr. Injection sous-cutanée de 3 *milligrammes* 75 éthylthéobromine (15 cgr. par kilo) à 14 h. 15. A 14 h. 20, convulsions, à 15 h. 15, *mort*.

Des résultats obtenus dans ces expériences, la dose mortelle d'éthylthéobromine semble être de 15 *centigrammes* par kilo d'animal, par voie d'injection sous-cutanée, chez la souris.

III. PROPYLTHÉOBROMINE

1° 17 mai 1921. — Souris 21 gr. Injection sous-cutanée de 2 *milligrammes* $\frac{1}{2}$ propylthéobromine (12 cgr. 5 par kilo) à 14 h. 40. Somnolence, secousses convulsives tête. *Survie*.

2° 17 mai 1921. — Souris 18 gr. Injection sous-cutanée de 5 *milligrammes* (soit 20 cgr. par kilo) à 10 h. 50. 11 h. mouvements de reptation de la tête et du train antérieur. Dyspnée. Ouverture spasmodique des mâchoires. Entre les accès convulsifs, animal somnolent. *Mort* à 12 h. 10.

3° 30 mai 1921. — Souris 25 gr. Injection sous-cutanée de 2 *milligrammes* de propylthéobromine (soit 11 cgr. $\frac{1}{2}$ par kilo) à 14 h. *Mort* à 17 heures.

La dose mortelle de propylthéobromine administrée par voie hypodermique chez la souris, semble varier entre 11 et 12 *centigrammes* par kilo d'animal.

IV. ALLYLTHÉOBROMINE

1° 25 avril 1921. — Souris 20 gr. Injection sous-cutanée de 1 *milligramme* allylthéobromine (soit 5 cgr. par kilo) à 16 h. 15. Pas de phénomènes convulsifs. Polypnée. *Survie*.

2° 26 avril 1921. — Souris 23 gr. Injection sous-cutanée de 3 *milligrammes* allylthéobromine (soit 8 cgr. par kilo) à 14 h. 10. Hyperexcitabilité réflexe. Polypnée. *Survie*.

3° 27 avril 1921. — Souris 28 gr. Injection sous-cutanée de 3 *milligrammes* allylthéobromine (soit 10 cgr. $\frac{1}{2}$ par kilo) à 13 h. 45. 14 h. convulsions, polypnée. 14 h. 10 *Mort*. Contracture généralisée.

4° 27 avril 1921. — Souris 20 gr. Injection sous-cutanée de 2 *milligrammes* allylthéobromine (soit 10 cgr par kilo) à 14 h. 50. Convulsions à 14 h. 55. *Mort* à 15 h. 10.

La dose mortelle d'allylthéobromine, administrée

par voie hypodermique chez la souris, est d'environ 10 centigrammes par kilo d'animal.

Nous pouvons résumer dans le tableau suivant, la toxicité comparée des homologues supérieurs de la théobromine, administrée par voie hypodermique chez la souris.

Substance injectée	Dose mortelle en cg. par kilo d'animal
Caféine.....	22 à 25
Ethylthéobromine.....	12 à 15
Propylthéobromine.....	11 à 12
Allylthéobromine.....	10
Théobromine.....	Plus de 40

CHEZ LE COBAYE, nous avons étudié la symptomatologie de la théobromine et de ses homologues supérieurs et déterminé l'équivalent toxique de ces différentes substances par voie d'injection intrapéritonéale.

En ce qui concerne l'*allylthéobromine* nous avons injecté, au cours de nos expériences, des doses variant de 5 centigrammes à 20 centigrammes par kilo d'animal, et nous avons toujours observé les phénomènes suivants qui nous semblent caractéristiques de l'action des doses mêmes faibles d'*allylthéobromine*. Après l'injection d'une dose de 8 à 10 cgr. par kilo (sous forme de solution aqueuse saturée à 0 gr. 50 %) l'animal manifeste de l'inquiétude, tourne autour de sa cage, ses mouvements respiratoires sont très accélérés, puis il s'arc-boute sur ses pattes antérieures qui semblent en état de contracture ; à cette période, il

marche difficilement et présente de l'hyperexcitabilité réflexe, au moindre bruit il fait des bonds dans sa cage et retombe ensuite sur ses pattes contractées, la tête rigide en hyperextension. Puis sa démarche devient de plus en plus spasmodique et incoordonnée, il traîne ses membres postérieurs qui sont parés, rigides en extension.

Au bout de très peu de temps, le cobaye tombe sur le flanc et présente alors des secousses cloniques des pattes antérieures, avec opisthotonos. Il essaie alors de se redresser, mais en vain ; les convulsions augmentent, la polypnée est considérable, la température rectale s'élève. Les convulsions persistent pendant un temps variable suivant la dose injectée puis deviennent moins fréquentes, la dyspnée augmente encore et après quelques mouvements de salutation de la tête, le cœur se ralentit, la respiration devient très superficielle et espacée et l'animal meurt asphyxié. A l'autopsie, on trouve le cœur gauche contracté, comme cela s'observe avec la caféine.

Lorsqu'on injecte des doses plus faibles, 5 à 6 cgr par kilo, les convulsions peuvent ne pas se produire ou être très atténuées, mais il existe toujours une période plus ou moins longue pendant laquelle l'animal présente de la polypnée, un léger degré de contracture, une démarche spasmodique et une hyperexcitabilité réflexe intense, se traduisant par des sauts exagérés au moindre bruit et au plus léger atouchement.

La symptomatologie de la *propylthéobromine* chez le cobaye est un peu différente de celle de l'*allylthéobromine*. Une injection intra-péritonéale de 10 à 12 cgr par kilo d'animal, provoque les phénomènes suivants : dans une première période l'animal présente une légère accélération des mouvements respiratoires, il déplace difficilement ses pattes postérieures qui traînent sur le sol, ce qui lui donne une démarche hyénoïde. Puis la paralysie touche les membres antérieurs qui se replient inertes sous le tronc ; à cette période de l'intoxication, l'animal présente une attitude que nous avons notée dans toutes nos expériences sur la symptomatologie de la *propylthéobromine* : la tête est projetée en avant, directement appuyée sur le sol, les pattes antérieures sont repliées, inertes sous le thorax, les pattes postérieures sont en hyperextension : lorsque l'animal veut se déplacer, il ne peut le faire qu'en rampant, le cou frottant sur le sol et se déplaçant latéralement, les pattes postérieures allongées. Si à cette période on touche l'animal, il présente quelques secousses cloniques des pattes postérieures, mais il n'y a pas d'hyperexcitabilité réflexe au bruit. Puis les convulsions du train postérieur deviennent spontanées, l'animal, qui jusqu'à cette période de l'intoxication s'était maintenu couché sur le ventre, tombe sur le côté ; la dyspnée survient, les convulsions augmentent de fréquence et si la dose est suffisante l'animal meurt par asphyxie.

La symptomatologie de l'*éthylthéobromine* pré-

sente les mêmes caractères, à l'intensité près, que la symptomatologie de l'allylthéobromine. Une dose de 12 cgr par kilo administrée par voie d'injection intrapéritonéale provoque de la polypnée, du mâchonnement, de l'hyperexcitabilité réflexe avec démarche spasmodique, phénomènes auxquels font suite bientôt des convulsions toniques et cloniques se prolongeant pendant une durée plus ou moins longue jusqu'à la mort par asphyxie, avec contracture généralisée.

La *caféine* agit dans le même sens que l'éthylthéobromine. A la suite d'une injection intrapéritonéale de 20 cgr par kilo d'animal, les principales manifestations consistent en inquiétude, légère agitation, puis, l'animal marche lentement en traînant ses membres postérieurs qui sont rigides. Cette contracture s'accroît et bientôt apparaît de l'hyperexcitabilité réflexe mais bien moins marquée que sous l'influence de l'allylthéobromine. Puis le cobaye tombe sur le flanc et présente quelques secousses cloniques alternant avec des spasmes toniques et de l'hyperextension de la tête. Pendant tous ces phénomènes les battements cardiaques sont très rapides (cette tachycardie survient d'ailleurs dans tous les cas, quel que soit l'homologue de la théobromine employé. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce phénomène dans notre étude sur le cœur et la circulation chez le chien).

Quant à la *théobromine*, il nous a été très difficile de déterminer sa symptomatologie par voie d'injec-

tion intrapéritonéale, l'adjonction de phosphate trisodique nécessaire pour la solubiliser présentant l'inconvénient de donner une solution très fortement alcaline et par suite inutilisable par voie intrapéritonéale. En effet, au cours de nos expériences un cobaye ayant reçu 10 cgr par kilo (théobromine en solution dans le phosphpate trisodique à 4 gr. 22 % d'eau) mourut en 24 heures, après avoir présenté les symptômes suivants : légère parésie du train postérieur, de la somnolence et un abaissement considérable de température. Un cobaye témoin ayant reçu en injection intrapéritonéale la même quantité de phosphate trisodique (10 centimètres cubes de la solution à 4 gr. 22 %), que celle nécessaire pour solubiliser les 10 centigrammes de théobromine dans l'expérience précédente, mourut également dans les 24 heures qui suivirent l'injection, après avoir présenté de la somnolence et un abaissement de température de 2 degrés $\frac{1}{2}$. Il semble donc qu'il soit impossible de savoir dans la première expérience la part due à la théobromine, le phosphate trisodique présentant, par suite de son alcalinité, une action toxique marquée lorsqu'on l'injecte par voie intrapéritonéale.

Pour cette raison, tenant à élucider l'action toxique propre de la théobromine chez le cobaye, nous avons administré cette substance par ingestion et également en injections sous-cutanées ou intramusculaires.

Sous l'influence d'une injection sous-cutanée ou intra-musculaire de 0 gr. 40 à 0 gr. 50 de théobro-

mine par kilo d'animal (théobromine en solution dans le phosphate trisodique) nous avons noté les phénomènes suivants : de suite après l'injection, l'animal manifeste une sensation de douleur très vive à l'endroit de la piqûre, il crie, marche sans arrêt, se frotte contre sa cage. Ces phénomènes durent une vingtaine de minutes, puis s'atténuent, et l'animal se calme. Une heure environ après l'injection, le cobaye devient hyperexcitable, sa démarche est incertaine, spasmodique, il semble instable sur ses pattes et sursaute dès qu'on le touche. Deux heures environ après l'injection l'animal est incapable de se tenir sur ses pattes, ses pattes antérieures s'écartent du thorax, en croix, ses pattes postérieures sont allongées, rigides. Cet état persiste pendant plusieurs heures au bout desquelles l'animal meurt après avoir présenté quelques secousses convulsives.

Par voie d'ingestion (la théobromine étant incorporée à une masse pilulaire), nous n'avons pas observé de phénomènes convulsifs. Sous l'influence de fortes doses administrées en pilules et atteignant 0 gr. 80 par kilo d'animal, la mort survint dans les 24 heures qui suivirent l'ingestion sans d'autres phénomènes qu'un peu de paraplégie et un léger état de contracture des membres.

Nous résumons pour la théobromine, et ses homologues, les principaux protocoles de nos expériences pour déterminer la dose toxique de ces produits chez le cobaye.

I. CAFÉINE

1° 22 avril 1921. — Cobaye mâle 580 gr. Injection intrapéritonéale de 12 centigrammes de caféine (20 cgr par kilo) à 15 h. 50. Hyperexcitabilité réflexe légère. Parésie du train postérieur. Contracture. Quelques secousses convulsives. *Mort* le 24 avril.

2° 23 avril 1921. — Cobaye 580 gr. Injection intrapéritonéale de 6 cgr. de caféine (10 cgr. par kilo) à 13 h. 30. Pas de phénomènes convulsifs. *Survie*.

3° 3 mai 1921. — Cobaye 630 gr. Injection intrapéritonéale 9 cgr. $\frac{1}{2}$ (soit 15 cgr. par kilo) à 14 h. Contracture légère train postérieur. Hyperexcitabilité réflexe. Tachycardie. *Survie*.

4° 3 mai 1921. — Cobaye 400 gr. Injection intrapéritonéale 10 cgr. de caféine (soit 25 cgr. par kilo) à 15 h. 30. Tachycardie. Phénomènes convulsifs très marqués. *Mort* à 17 h. 20.

De ces résumés d'expériences nous concluons que la dose toxique mortelle de caféine, administrée par voie d'injection intrapéritonéale chez le cobaye est de 20 à 25 centigrammes par kilo d'animal (William) Salant et Rieger donnent les chiffres de 24 à 25 cgr de caféine par kilo d'animal, comme dose sûrement mortelle par injection intrapéritonéale chez le cobaye).

II. ETHYLTHEOBROMINE

1° 10 mai 1921. — Cobaye mâle 570 gr. Injection intrapéritonéale de 5 cgr. 7 (soit 10 cgr. par kilo) à 15 h. 30. Machonnement, hyperexcitabilité réflexe, tachycardie. *Survie*.

2° 17 mai 1921. — Cobaye 550 gr. Injection intrapéritonéale de 6 cgr. 5 d'éthylthéobromine (soit 12 cgr. par kilo) à 14 h. 15. Cri après injection, démarche spasmodique, extension train postérieur. A 15 h. animal tombe sur le côté, secousses convulsives qui se prolongent alternant avec des périodes de calme et de spasme tétanique jusqu'à la mort à 17 h. 30.

3° 19 mai 1921. — Cobaye 540 gr. Injection intrapéritonéale de 5 cgr. 9 d'éthylthéobromine (11 cgr par kilo) à 15 h. Aucun phénomène convulsif. *Survie.*

4° 28 mai 1921. — Cobaye 580 gr. Injection intrapéritonéale 6 cgr. 5 (soit 11 cgr. $\frac{1}{2}$ par kilo). *Mort* en 24 heures.

La dose mortelle d'éthylthéobromine, est de 11 cgr $\frac{1}{2}$ à 12 cgr par kilo d'animal, administrée par voie d'injection intrapéritonéale chez le cobaye.

III. PROPYLTHÉOBROMINE

1° 28 mai 1921. — Cobaye mâle 580 gr. Injection intrapéritonéale 4 cgr. 2 de propylthéobromine (soit 7 cgr. par kilo) à 9 h. 45. Pas de phénomènes convulsifs. *Survie.*

2° 9 juin 1921. — Cobaye 660 gr. Injection intrapéritonéale 10 cgr de propylthéobromine (soit 15 cgr. par kilo) à 14 h. 40. Démarche spasmodique, parésie du train antérieur les pattes repliées sous le thorax, la tête portant directement sur le sol, l'animal avance en rampant. A 15 h. convulsions cloniques. 15 h. 30 dyspnée. 16 h. *Mort.*

3° 26 avril 1922. — Cobaye mâle 450 gr. Injection intrapéritonéale 4 cgr. 5 (10 cgr par kilo) à 14 h. Mêmes

phénomènes que dans l'expérience précédente. *Mort* à 18 h.

4° 26 avril 1922. — Cobaye mâle 400 gr. Injection intrapéritonéale 3 cgr. 6 (9 cgr. par kilo) à 14 h. 10. Mêmes symptômes. *Mort* en 24 heures.

5° 27 avril 1922. — Cobaye femelle 480 gr. Injection intrapéritonéale 3 cgr 8 (soit 8 cgr. par kilo) à 14 h. 30. Secousses convulsives. *Survie*.

La dose mortelle par voie d'injection intrapéritonéale chez le cobaye est de 9 à 10 cgr de propylthéobromine par kilo d'animal.

IV. ALLYLTHÉOBROMINE

1° 22 avril 1921. — Cobaye 580 gr. Injection intrapéritonéale 12 cgr. allylthéobromine (20 cgr. par kilo) à 15 h. 25. Convulsions survenant 5 minutes après injection. Hyperexcitabilité réflexe très intense. Tachycardie considérable. Clonus très marqué des pattes antérieures. *Mort* à 16 h. contracture.

2° 29 avril 1921. — Cobaye 620 gr. Injection intrapéritonéale 3 cgr. (5 cgr. par kilo) à 15 h. 30. Phénomènes convulsifs peu marqués, s'atténuant assez rapidement. *Survie*.

3° 9 juin 1921. — Cobaye 665 gr. Injection intrapéritonéale 5 cgr. 75 (8 cgr. 5 par kilo) à 13 h. 55. Mêmes symptômes que dans l'expérience du 22 avril. *Mort* à 16 h. 15.

4° 9 juin 1921. — Cobaye 580 gr. Injection intrapéritonéale 4 cgr. 65 (soit 8 cgr. par kilo) à 14 h. 30. *Mort* en 48 heures.

5° 10 juin 1921. — Cobaye 550 gr. Injection intrapéritonéale 5 cgr. 5 (soit 10 cgr. par kilo) à 14 h. *Mort* en 2 heures.

Il résulte des expériences précédentes que par voie d'injection intrapéritonéale chez le cobaye, la dose toxique mortelle d'allylthéobromine est de 8 à 9 centigrammes par kilo.

V) THÉOBROMINE.

Nous avons déterminé la toxicité de la théobromine chez le cobaye par voie d'injections sous-cutanées et par ingestion.

1) *Par injections sous-cutanées.*

1° 19 mai 1922. — Cobaye mâle 420 gr. Injection sous-cutanée 21 centigrammes de théobromine en solution dans Po^4Na^3 4 gr. 22 % (soit 0 gr. 50 par kilo) à 13 h. 20. Cris, mouvements violents, 15 h. état convulsif, démarche spasmodique. 16 h. 30, animal incapable de se tenir sur ses pattes. *Mort* à 18 h. 10.

2° 21 mai 1922. — Cobaye mâle 480 gr. Injection sous-cutanée 20 centigrammes de théobromine (0 gr. 40 par kilo) à 14 h. Mêmes phénomènes. *Mort* dans les 24 heures.

3° 21 mai 1922. — Cobaye femelle 410 gr. Injection sous-cutanée 16 cgr. 5 de théobromine (soit 0 gr. 40 par kilo) à 14 h. 15. Hyperexcitabilité, contracture. *Mort* dans les 24 heures.

4° 22 mai 1922. — Cobaye mâle 350 gr. Injection sous-

cutanée 10 cgr. $\frac{1}{2}$ de théobromine (soit 0 gr. 30 par kilo) à 14 h. *Survie.*

5° 30 mai 1922. — Cobaye mâle 400 gr. Injection sous-cutanée 12 cgr. de théobromine (soit 0 gr. 30 par kilo) à 13 h. 30. *Mort* en 48 heures.

11) *Par ingestion.*

1° 22 mai 1922. — Cobaye mâle 520 gr. Ingestion 0 gr. 30 de théobromine (sous forme de pilule), soit 0 gr. 60 par kilo) à 14 h. 45. Animal trouvé *mort* le 24 mai.

2° 22 mai 1922. — Cobaye femelle 500 gr. Ingestion de 0 gr. 30 de théobromine (soit 0 gr. 60 par kilo) à 15 h. *Mort* en 48 heures.

3° 30 mai 1922. — Cobaye mâle 490 gr. Ingestion de 0 gr. 25 de théobromine (soit 0 gr. 50 par kilo) à 13 h. 30. *Survie.*

La dose toxique de théobromine chez le cobaye varie donc suivant le mode d'administration ; alors qu'elle peut être fixée de 0 gr. 45 à 0 gr. 50 par kilo, administrée par voie buccale, elle varie de 0 gr. 30 à 0 gr. 35 par kilo, par voie d'injection sous-cutanée ou intramusculaire. La solubilisation de la théobromine augmente donc d'une manière sensible sa toxicité chez le cobaye.

Nous pouvons résumer dans le tableau suivant la toxicité comparée de la théobromine et de ses homologues supérieurs, administrés par voie d'injection intrapéritonéale chez le cobaye.

Substance injectée	Dose mortelle en cg. par kg. d'animal
Caféine.....	20 à 25
Ethylthéobromine.....	11,5 à 12
Propylthéobromine.....	9 à 10
Allylthéobromine.....	8 à 9
Théobromine	
(Injection sous-cutanée)...	30 à 35
(Ingestion).....	45 à 50

CHEZ LE CHIEN, la symptomatologie générale de la théobromine et de ses homologues présente une grande analogie avec celle observée sur les cobayes sous l'influence de ces différentes substances.

Nous avons étudié cette symptomatologie par voie d'injection intra-veineuse, en ce qui concerne la caféine et les autres homologues solubles dans l'eau, et par voie d'injection intra-musculaire pour la théobromine (l'alcalinité de la solution de phosphate trisodique rendant impossible son injection dans les veines).

A l'intensité près les quatre homologues supérieurs de la théobromine, produisent les mêmes symptômes chez le chien et sur cet animal, comme sur ceux précédemment expérimentés, c'est l'allylthéobromine qui produit les phénomènes les plus marqués.

Une injection intra-veineuse de 0 gr. 06 d'allylthéobromine par kilo d'animal provoque sur le chien un état syncopal pendant l'injection et les quelques minutes qui suivent celle-ci : salivation abondante,

émission d'urine, dyspnée et léger degré de résolution musculaire.

Cet état dure environ deux à trois minutes puis l'animal se redresse et présente alors une période d'incoordination motrice pendant laquelle il semble éprouver le besoin de marcher sans cesse ; en même temps surviennent des secousses convulsives des pattes antérieures. Cette période dure de 3 à 5 minutes environ, l'animal s'arrête alors et s'arc-boute sur ses pattes, qui sont en état de contracture, surtout les pattes postérieures, qui sont écartées et complètement rigides. Pendant toutes ces manifestations, traduisant l'action de l'allythéobromine sur le système nerveux et sur les muscles, la polypnée est considérable, les battements cardiaques très rapides, l'animal vomit et a plusieurs selles. Il reste ainsi debout, les pattes postérieures écartées, les pattes antérieures agitées de secousses continuelles, « marquant le pas ». Au bout d'une dizaine de minutes le chien, qui à aucun moment de l'intoxication n'a présenté de troubles psychiques, se couche sur le flanc, mais continue à avoir des secousses convulsives des pattes antérieures. Une demi-heure après l'injection, les phénomènes convulsifs et la polypnée s'atténuent ; si la dose d'allythéobromine injectée atteint 0 gr. 08 et 0 gr. 09 par kilo d'animal, les phénomènes convulsifs sont plus intenses, incessants et la mort survient.

Les symptômes provoqués par l'éthylthéobromine, la propylthéobromine et la caféine sont ana-

logues à ceux de l'allylthéobromine : incoordination motrice, convulsions, contracture, vomissements et diarrhée, tachycardie, mais leur intensité est beaucoup moins considérable et la toxicité de ces substances est inférieure à celle de l'allylthéobromine.

Quant à la théobromine, administrée sous forme d'injection sous-cutanée ou intra-musculaire, à la dose de 0 gr. 25 par kilo d'animal, elle provoque de la titubation, une démarche spasmodique avec léger état de contracture, des vomissements, phénomènes auxquels s'ajoutent des symptômes de douleur à l'endroit de l'injection dûs à l'alcalinité de la solution de phosphate trisodique.

CHAPITRE II

Action sur le système musculaire

Avant d'exposer les résultats de nos expériences sur l'étude de la contraction musculaire sous l'influence des homologues supérieurs de la théobromine, nous allons résumer l'action provoquée sur le système musculaire par l'un d'entre eux, la caféine, action bien connue depuis les travaux de Leblond (1).

Lorsque, après avoir injecté dans les sacs lymphatiques dorsaux d'une grenouille une dose de 10 à 15 milligrammes de caféine, on étudie avec le myographe de Marey la façon dont le muscle réagit vis-à-vis de cette substance, on peut distinguer quatre périodes différentes :

1° Augmentation de l'excitabilité musculaire directe et indirecte.

2° Période de contracture transitoire et de rigidité musculaire.

3° Convulsions toniques et tétanos.

4° Diminution et perte de l'excitabilité.

(1) LEBLOND. — Thèse Doctorat, Paris, 1883.

Lorsque, au lieu d'injecter la caféine dans le système circulatoire, on la met directement en contact avec le muscle, on voit survenir rapidement l'action directe, spéciale, de la caféine sur le tissu musculaire.

Au contact d'une solution aqueuse de caféine, on peut voir survenir une contraction tonique. Puis, et tout de très peu de temps, le muscle prend un aspect blanc, nacré, il devient complètement exsangue et se raccourcit au maximum. A ce moment, il ne répond à aucune excitation quelle qu'elle soit, chimique, physique, mécanique ou électrique ; il est absolument incontractile et comparable en tous points à un muscle rigidifié par la chaleur. Cette action est absolument indépendante du système nerveux et survient même après section des nerfs moteurs.

Il semble donc que la caféine se conduise différemment vis-à-vis du tissu musculaire lorsqu'elle est mise en contact direct avec le muscle, ou bien lorsqu'elle est introduite dans la circulation générale ; il n'en est rien, car dans ce dernier cas, il faut faire la part de ce qui revient au système nerveux.

La caféine exerce, en effet, une double action, l'une directe sur le muscle, se traduisant d'abord par de l'augmentation de l'excitabilité et aboutissant rapidement à la contracture ; la seconde, s'exerçant par l'intermédiaire de la moelle et provoquant l'hyperexcitabilité réflexe et le tétanos suivi bientôt de la perte de l'excitabilité. Cette action de la caféine sur la moelle est démontrée par ce fait que, si on sectionne la moelle ou le nerf du muscle, on ne voit pas

se produire les phénomènes tétaniques de la troisième période de l'action de cette substance, quand on l'injecte dans les sacs lymphatiques. De même, si, après avoir préparé une grenouille suivant la méthode de Claude Bernard, c'est-à-dire en liant en masse une cuisse à sa racine, sauf le nerf sciatique, on pratique une injection de caféine dans les sacs lymphatiques dorsaux, on peut voir les muscles de la patte, soustraits à l'influence directe de la caféine par le fait de la ligature, éprouver les modifications dues à l'action de la caféine sur le système nerveux : augmentation de l'excitabilité et même convulsions tonico-cloniques, mais la contracture durable ne se produira pas, la circulation ne pouvant apporter la caféine au contact du muscle.

Nous avons étudié comparativement à la caféine, l'action de l'éthylthéobromine, de la propylthéobromine et de l'allylthéobromine sur le système musculaire et déterminé, dans ces actions, la part due à l'action directe sur la fibre musculaire et celle exercée par l'intermédiaire du système nerveux.

Nous nous sommes servis dans nos expérimentations du myographe double de Marey, afin d'étudier la contraction réflexe sous l'influence de ces différentes substances. Nous avons, au cours de nos expériences (qui ont été très nombreuses et dont nous ne résumerons que les plus typiques, une pour chaque substance), suivi la technique suivante :

La grenouille est fixée par sa face ventrale sur la planchette, le gastro-cnémien et le nerf sciatique de

la patte droite sont isolés et appliqués chacun sur une électrode ; l'extrémité inférieure du gastro-cnémien droit étant reliée à un des leviers du myographe, les excitations électriques portent sur cette patte droite : nerf et muscle. Du côté gauche, le gastro-cnémien est isolé et relié au second levier du myographe ; ce muscle donne la contraction réflexe. La longueur des deux styles inscripteurs et leurs bras de levier sont calculés de façon que leurs multiplications soient sensiblement égales, afin que les courbes de contractions directe et réflexe soient comparables. Nous avons, au cours des tracés que nous publions plus loin, conservé les mêmes dispositifs expérimentaux quelle que soit la substance étudiée. La multiplication du style de contraction directe étant 6,5, celle du style de contraction réflexe étant 6,75.

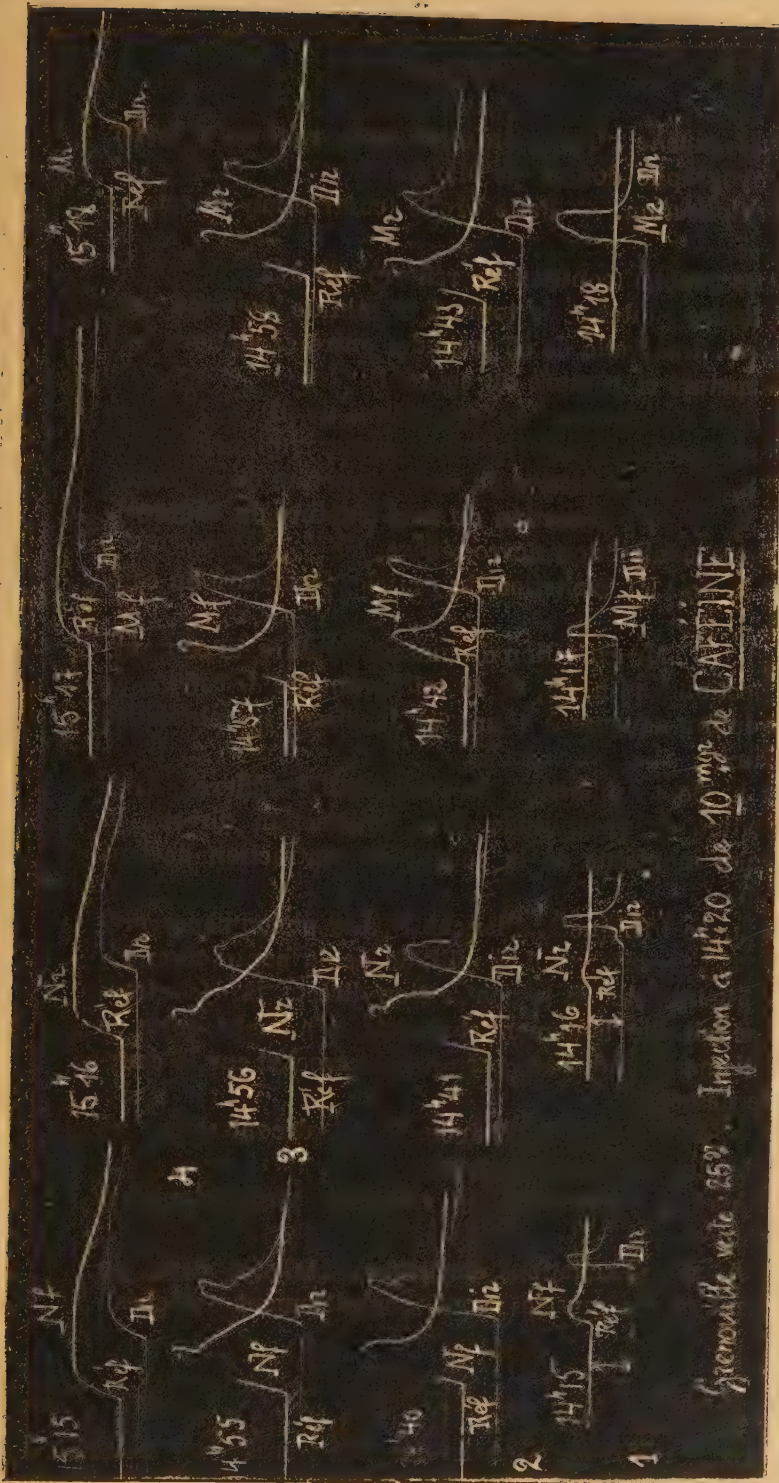
Nous avons repris l'étude de l'action de la caféine sur le système musculaire, surtout au point de vue de la contraction réflexe, afin d'avoir des tracés comparables avec ceux des autres homologues supérieurs de la théobromine.

Voici pour chaque substance, nos protocoles d'expériences :

EXPÉRIENCE I. — (PLANCHE I). — CAFÉINE

Expérience du 23 juin 1921. — Grenouille verte 25 gr.

Patte droite : Nerf sciatique isolé, appliqué sur électrode gastro-cnémien isolé, posé sur électrode, et relié au premier levier du myographe double de Marey.



Grenouille verte 252. Injection à 14^h20 de 10 mgr de CAFÉINE

ACTION DE LA CAFÉINE SUR LE MUSCLE DE LA GRENOUILLE

Expérience I. — 23 juin 1921

(Tracé réduit d'un tiers)

Patte gauche : Gastro-cnémien isolé, relié au 2° levier du myographe double de Marey.

Multiplication. — Patte droite (contraction directe) : 6 $\frac{1}{2}$.

Patte gauche (contraction réflexe) : 6 $\frac{3}{4}$.

Cylindre : Vitesse : 2 tours à la minute, soit 126 centimètres. Intervalle de 65 secondes entre excitations f et r (fermeture et rupture du courant).

Bobine à la division 42 (200 mètres de fil).

Tracé normal, avant injection (ligne 1, planche 1).

14 h. 15 : Nf excitation du nerf (fermeture du courant).

14 h. 16 : Nr excitation du nerf (rupture du courant).

Légère contraction névro-réflexe.

14 h. 17 : Mf excitation du muscle, fermeture du courant.

14 h. 18 : Mr excitation du muscle, rupture du courant.

Injection à 14 h. 20, de 10 milligrammes de caféine (1 cc solution aqueuse à 1 gr. %) dans sacs lymphatiques dorsaux.

14 h. 30 : Apparition de l'excitabilité réflexe. Augmentation de l'amplitude de la contraction directe, la branche montante de la courbe de contraction devient oblique.

14 h. 40 : (Ligne 2. Planche I). Les phénomènes précédents s'accroissent. L'amplitude de la contraction réflexe atteint celle de la contraction directe, la décontraction se fait plus lentement et parfois en 2 temps, sorte de dicrotisme se traduisant par un petit crochet sur la courbe de descente.

14 h. 55 : (Ligne 3. Planche I). La décontraction se fait de plus en plus lentement.

Vers 15 h., apparition de secousses tonico-cloniques spontanées.

15 h. 15 : (Excitations électriques réalisées dans un moment où les muscles sont complètement relâchés).

(Ligne 4 — Planche I). Courbe de tétanos, plateau faisant suite à la courbe d'ascension, la descente se fait très lentement. Déjà à cette époque, diminution de l'amplitude de la contraction.

A partir de cette période, les deux muscles gastrocnémiens, tout en restant rigides et contractés (ce qui se traduit par la rétraction des styles qui deviennent obliques) perdent peu à peu leur excitabilité.

15 h. 30 : Plus de réponse lors de l'excitation du nerf ou du muscle. L'excitabilité musculaire est abolie.

EXPÉRIENCE II — (PLANCHE II) — ETHYLTHÉOBROMINE

Expérience du 16 juin 1921. Grenouille verte 20 gr.

Mêmes conditions expérimentales que dans expérience I.

Patte droite : Excitation directe.

Patte gauche : Réflexe.

14 h. : Tracé normal (ligne I — planche II) qui doit être lue de haut en bas.

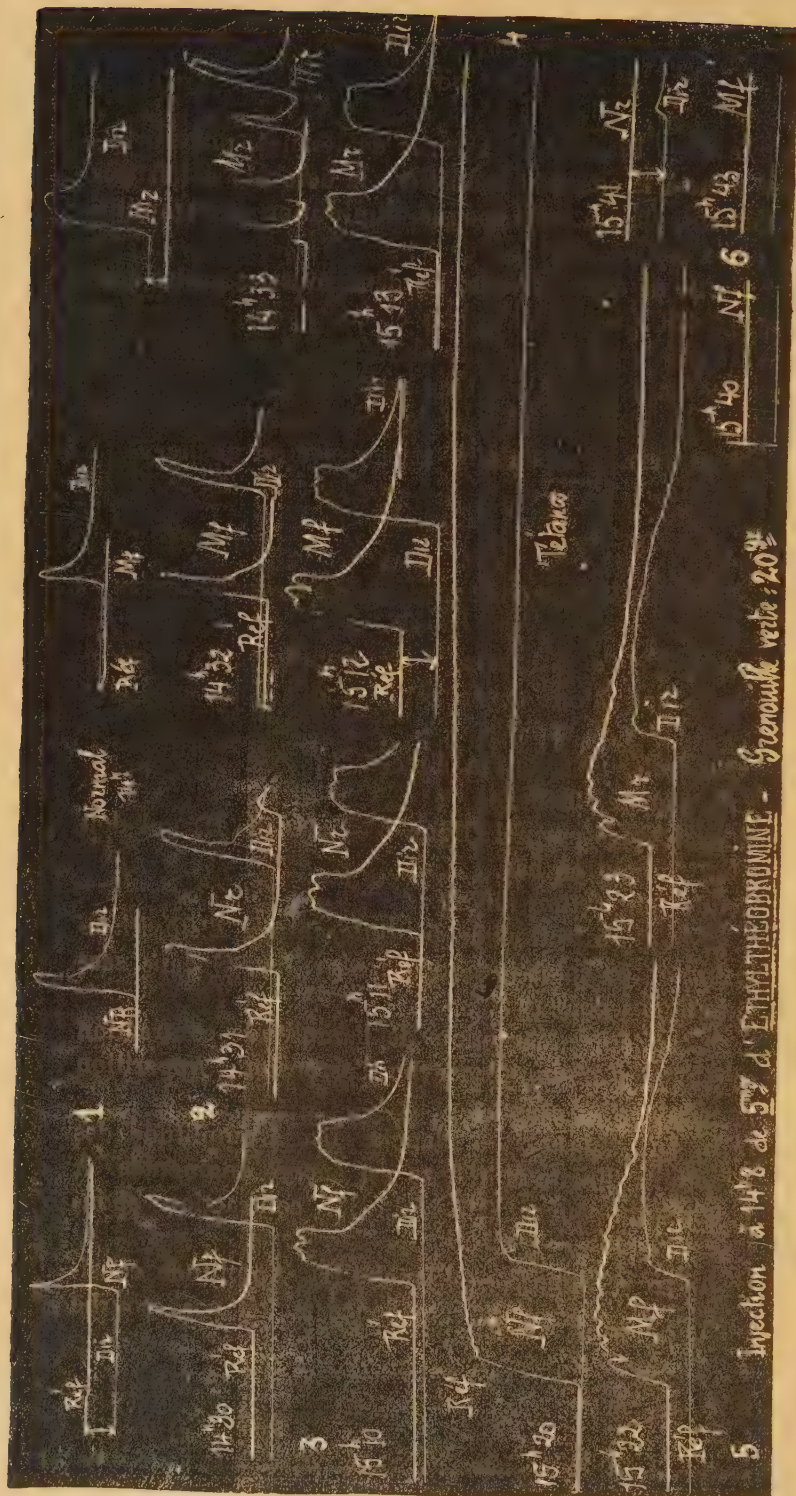
Pas de contraction réflexe.

A 14 h. 8, injection de 5 milligrammes d'éthylthéobromine (1 cc solution aqueuse 0 gr. 50 %) dans sacs lymphatiques dorsaux.

14 h. 20 : Augmentation de l'amplitude contraction directe, légère obliquité courbe d'ascension. Apparition de la contraction réflexe.

14 h. 30 : (Ligne 2 — Planche II). L'amplitude des contractions directe et réflexe est encore augmentée. A la rupture du courant (Mr 14 h. 33), contractions spontanées.

15 h. 10 : (Ligne 3 — Planche II). Amplitude considérable des contractions ; tendance au tétanos, courbe



ACTION DE L'ÉTHYLTHÉOBROMINE SUR LE MUSCLE DE LA GRENOUILLE

Expérience II. --- 16 juin 1901

(Tracé réduit d'un tiers)

présentant un plateau à son sommet, dirotisme, décontraction lente.

15 h. 20 : Lors de la fermeture du courant, l'excitation portant sur le nerf, tétanos des 2 muscles (ligne 4 — planche II), tétanos qui dure pendant tout le passage du courant et, après la rupture de celui-ci, est suivi de secousses cloniques spontanées.

15 h. 22 et 15 h. 23 : Mêmes phénomènes à l'excitation directe du muscle (ligne 5 — planche II).

15 h. 30 : Excitation très diminuée.

15 h. 40 : Perte de l'excito-motricité. Aucune contraction ni à l'excitation du nerf, ni à celle du muscle. (Ligne 6 — planche II).

EXPÉRIENCE III — (PLANCHE III) — PROPYLTHÉOBROMINE

Expérience du 22 juin 1921. Grenouille verte 30 gr.

Mêmes conditions expérimentales que dans expériences I et II.

Patte droite : Excitation directe.

Patte gauche : Réflexe.

14 h. 30 : Tracé normal (ligne 1 — planche III). Pas de contraction réflexe.

A 14 h. 50, injection de 7 milligrammes $\frac{1}{2}$ de propylthéobromine (1 cc $\frac{1}{2}$ solution 0 gr. 50 % dans sacs lymphatiques dorsaux).

15 h. 10 : Apparition de la contraction réflexe.

15 h. : Ligne 2 — planche III). La contraction réflexe, surtout à la rupture du courant, dépasse comme amplitude, la contraction directe.

15 h. 50 : (Ligne 3 — planche III). L'hyperexcitabilité réflexe augmente, se traduisant, surtout à l'excitation du nerf, par une courbe névro-réflexe d'une amplitude con-

sidérable avec tendance au tétanos, plateau au sommet de la courbe, décontraction présentant un crochet.

16 h. : (Ligne 4 — planche III). La contraction réflexe n'apparaît qu'à l'excitation du nerf.

16 h. 20 : (Ligne 5 — planche III). Plus de réponse du muscle réflexe. La contraction directe qui a peu varié pendant le cours de l'expérience se maintient encore.

16 h. 40 : Plus de réponse à l'excitation du nerf et à l'excitation du muscle.

EXPÉRIENCE IV — (PLANCHE IV) — ALLYLTHÉOBROMINE

Expérience du 16 juin 1921. Grenouille verte 30 gr.

Mêmes conditions expérimentales que précédemment.

Patte droite : Excitation directe.

Patte gauche : Réflexe.

10 h. 35 : Tracé normal (ligne 1 — planche IV), pas de contraction réflexe.

A 10 h. 40, injection de 5 milligrammes d'allylthéobromine (1 cc solution aqueuse à 0 gr. 50 %) dans sacs lymphatiques dorsaux.

De suite après injection, mouvements spontanés violents.

10 h. 50 : Apparition de la contraction réflexe qui, comme amplitude, atteint de suite celle de la contraction directe.

11 h. : (Ligne 2 — planche IV). La contraction réflexe est plus ample que la contraction directe. Crochet au sommet. Décontraction lente.

11 h. 20 : (Ligne 3 — planche IV). Les phénomènes précédents augmentent d'intensité, tendance au tétanos.

11 h. 30 : (Ligne 4 — planche IV). A la fermeture du courant l'excitation portant sur le nerf tétanos des 2

muscles se prolongeant pendant le passage du courant, et suivi après la rupture de celui-ci, de secousses cloniques spontanées empêchant l'inscription lors de l'excitation directe du muscle. La grenouille pendant cette période est dans un état d'hyperexcitabilité très marqué, rappelant l'hyperexcitabilité strychnique, au moindre bruit, au plus léger attouchement, elle présente des convulsions tonico-cloniques.

11 h. 40 : (Lignes 5 — planche IV). Pendant une période de calme; nouvelle excitation provoquant des contractions tétaniques des 2 muscles : **direct et réflexe**.

11 h. 55 : Diminution graduelle, puis perte de l'excitabilité musculaire. Muscles rétractés.

Enfin, nous avons tenu à expérimenter l'action de la théobromine sur le muscle, nous servant comme dans nos expériences sur la symptomatologie et la toxicité, de la solution de phosphate trisodique à 4 gr. 22 % comme dissolvant.

EXPÉRIENCE V — (PLANCHE V) — THÉOBROMINE

Expérience du 27 juin 1921. Grenouille verte 25 gr.

Mêmes conditions expérimentales que précédemment.

Patte droite : Excitation directe.

Patte gauche : Réflexe.

10 h. : Tracé normal (ligne 1 — planche V).

A 10 h. 15, injection de 20 milligrammes de théobromine (2 cc solution théobromine 1 % dans Po^4Na^3 (4 gr. 22 %) dans sacs lymphatiques dorsaux.

10 h. 30 : Pas de modification, pas de réponse du réflexe.

10 h. 50 : La contraction se fait plus lentement, obli-

quité plus grande de la ligne d'ascension de la courbe, décontraction plus lente.

11 h. 5 : Ebauche de tétanos, dicrotisme, plateau, décontraction lente. Pas de réponse du réflexe.

11 h. 15 : Apparition de la contraction réflexe à la rupture du courant. Nr et Mr (ligne 4 — planche V). L'excitabilité réflexe persiste pendant une vingtaine de minutes.

11 h. 45 : (Ligne 5 — planche V). Plus de réponse du muscle réflexe. L'excitabilité directe diminue progressivement jusqu'à

12 h. : Plus de réponse. Perte de l'excito-motricité.

Pour éliminer dans cette expérience l'action due au phosphate trisodique nous avons injecté à une grenouille témoin 2 cc de la solution de phosphate trisodique à 4 gr. 22 %, c'est-à-dire une quantité de phosphate trisodique égale à celle contenue dans les 2 cc de la solution de théobromine injectée dans l'expérience V. A la suite de cette injection de phosphate trisodique, nous avons constaté la diminution graduelle de l'excitabilité musculaire.

L'augmentation de la contraction directe et l'apparition de la contraction réflexe, survenues dans l'expérience V, sont donc bien imputables à l'action propre de la théobromine sur le système musculaire.

Nous avons enfin recherché l'action locale, directe, provoquée par les homologues supérieurs de la théobromine sur la fibre musculaire, par application d'une solution aqueuse de ces dérivés sur le muscle gastro-cnémien et nous avons constaté que ces substances provoquaient, comme la caféine, un raccour-

cissement du muscle qui prend une coloration blanc, nacré, devient inexcitable et comparable à un muscle rigidifié par la chaleur. Cette action locale aboutissant à la contracture est plus marquée avec la propylthéobromine et l'éthylthéobromine qu'avec l'allylthéobromine.

Enfin, en préparant des grenouilles suivant la méthode de Claude Bernard : section de la moelle ou ligature en masse d'une cuisse, sauf le nerf moteur, nous avons déterminé la part due à l'action sur le système nerveux et celle due à l'action directe sur la fibre musculaire dans les phénomènes de contracture, d'augmentation d'excitabilité directe et réflexe, de téтанos et de perte de l'excitomotricité provoqués par l'éthylthéobromine, la propylthéobromine et l'allylthéobromine, et nous avons constaté que les conclusions de l'action de la caféine sur le système musculaire s'appliquent également aux autres homologues de la théobromine, c'est-à-dire double action : l'une directe sur la fibre musculaire : augmentation de la contractilité aboutissant rapidement à la contracture ; l'autre indirecte, par l'intermédiaire du système nerveux, provoquant l'hyperexcitabilité réflexe et le téтанos bientôt suivi de la perte de l'excitabilité.

En résumé, l'action provoquée sur le système musculaire par les homologues supérieurs de la théobromine est analogue à l'intensité près à l'action de la caféine, ainsi qu'on peut s'en rendre compte dans les tracés publiés dans ce chapitre. Des nombreuses ex-

périences que nous avons faites dans cette étude, nous avons constaté que l'allylthéobromine est de tous ces homologues la substance possédant les propriétés convulsivantes et tétanisantes les plus marquées. Dans une de nos expériences nous avons provoqué les phénomènes d'hyperexcitabilité réflexe et de tétanos à la suite d'une injection de 2 milligr. 5 d'allylthéobromine, les autres dérivés (éthylthéobromine, caféine et propylthéobromine) ne provoquant aucun phénomène lorsqu'ils sont injectés à la même dose. L'action directe, locale, exercée par l'allylthéobromine sur la fibre musculaire est au contraire moins intense quant à la contracture qu'elle provoque, que celle de la caféine ; l'allylthéobromine a donc une action prédominante sur la moelle.

L'éthylthéobromine agit comme la caféine, à l'intensité près.

La propylthéobromine semble posséder une action convulsivante beaucoup moins marquée que celle des trois autres dérivés, et au cours de nos expériences sur ce produit, nous n'avons jamais obtenu de courbe de tétanos, ni spontané, ni lors des excitations électriques.

Quant à la théobromine son action sur le système musculaire est beaucoup moins intense que celle de ses homologues, mais elle existe néanmoins et se traduit par de l'augmentation de l'excitabilité, de la tendance à la contracture et l'apparition de la contraction réflexe (tous phénomènes encore atténués

par l'action concomitante dépressive du phosphate trisodique).

Si nous résumons sous forme de tableau les doses « optima » nécessaires pour provoquer les modifications caractéristiques de l'action de ces dérivés xanthiques sur le système musculaire de la grenouille, nous obtenons les chiffres suivants :

*Caféine.....	10	à 15	milligrammes
Ethylthéobromine.....	5	à 10	—
Propylthéobromine.....	7 $\frac{1}{2}$	à 10	—
Allylthéobromine.....	3	à 5	—
Théobromine.....	20	à 25	—

CHAPITRE III

Action sur le cœur et la circulation

Nous avons étudié les modifications apportées à la mécanique cardiaque et circulatoire sous l'influence des homologues supérieurs de la théobromine, chez les animaux à sang froid et chez les animaux à sang chaud.

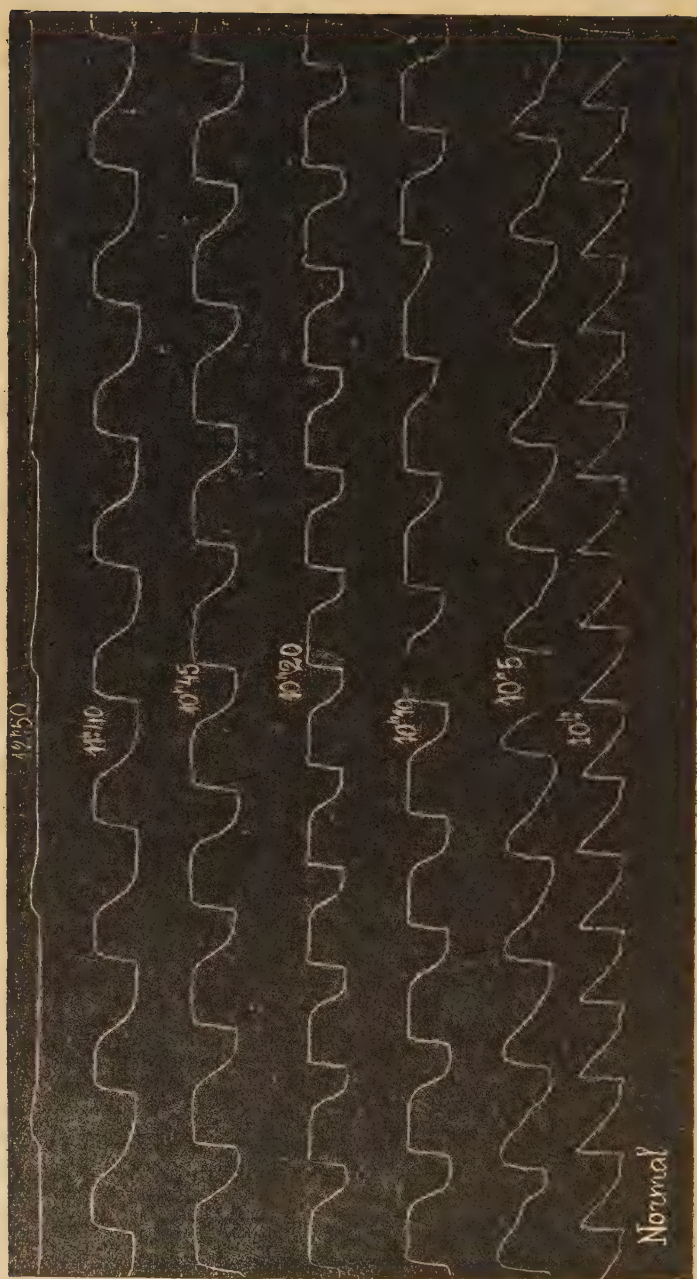
Chez les grenouilles nous avons constaté, sous l'influence des divers homologues de la théobromine, des modifications cardiaques constantes et analogues à celles provoquées par la caféine : diminution de fréquence des contractions cardiaques, tendance à la contracture du myocarde, puis diminution de l'amplitude des contractions et arrêt, le myocarde étant en état de contracture et inexcitable.

Voici pour chaque homologue de la théobromine, le protocole d'une expérience prise parmi les plus typiques.

I. EXPÉRIENCE VI — (PLANCHE VI) — CAFÉINE

Expérience du 27 mai 1922. Grenouille verte 30 gr.
Cardiographe : Cylindre de 63 cm. de circonférence.

Planche VI



ACTION DE LA CAFÉINE SUR LE CŒUR DE LA GRENOUILLE

Expérience VI. — 27 mai 1922

Injection sous-cutanée de 10 milligrammes de caféine à 10 h. 5
(Tracé réduit d'un quart)

Vitesse : un tour à la minute.

10 h. Tracé normal. 48 pulsations à la minute.

Injection à 10 h. 5 de 10 milligrammes de *caféine* (1 cc solution aqueuse à 1 gr. % sous la peau d'une cuisse).

De suite après injection : 36 pulsations à la minute.

10 h. 10 : 36 pulsations à la minute. Début du plateau.

10 h. 15 : 34 pulsations à la minute. Tracé en plateau, la diastole se fait mal.

10 h. 20 : 31 pulsations à la minute.

10 h. 30 et 10 h. 45 : 28 pulsations à la minute.

11 h. : 24 pulsations à la minute.

11 h. 15 : 27 pulsations à la minute. Intermittences, amplitude diminuée.

12 h. 50 : 15 pulsations à la minute. Trémulations fibrillaires.

13 h. 15 : Mort du cœur.

II. EXPÉRIENCE VII — (PLANCHE VII) — ÉTHYLTHÉOBROMINE

Expérience du 22 mai 1922. Grenouille verte 25 gr.

Mêmes conditions expérimentales que dans l'expérience précédente.

9 h. 45 : Tracé normal. 50 pulsations à la minute.

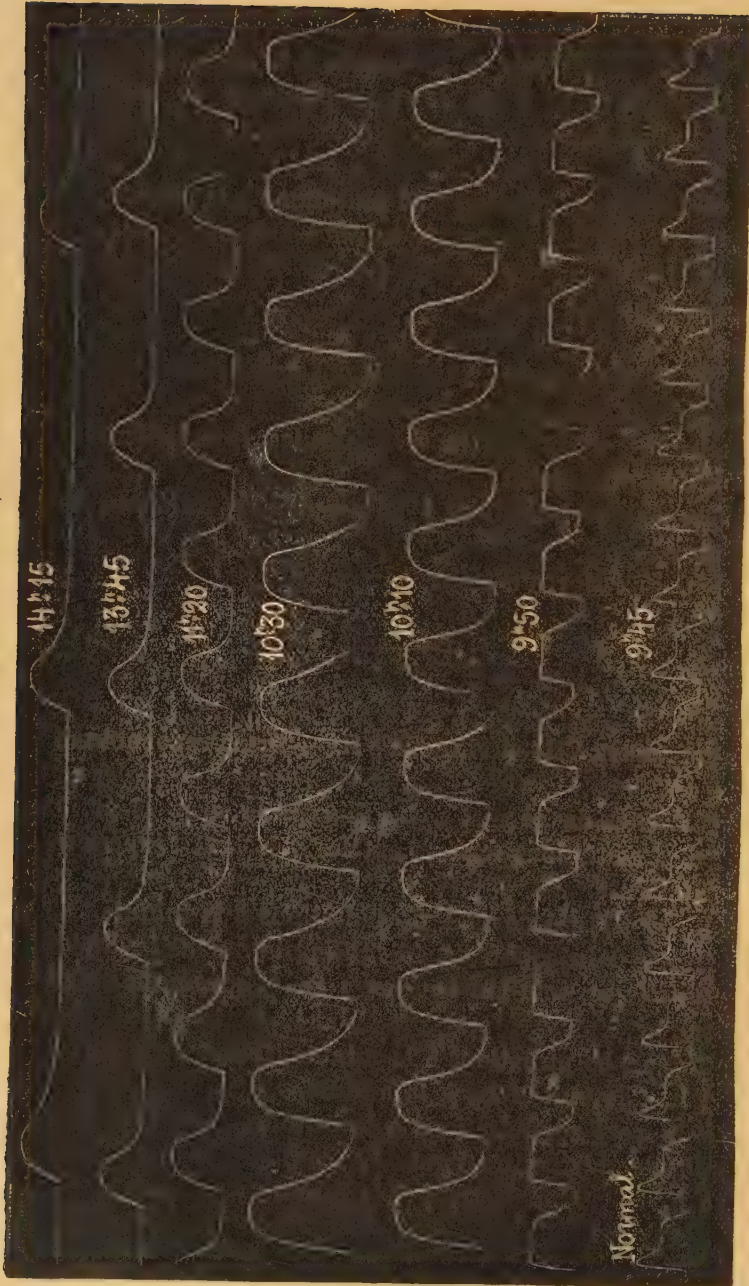
9 h. 48 : Injection de 10 milligrammes d'*éthylthéobromine* (1 cc. solution aqueuse 1 gr. % sous peau d'une cuisse).

9 h. 40 : 42 pulsations à la minute. Début du plateau.

10 h. : 32 pulsations à la minute.

10 h. 10 : 29 pulsations à la minute. Augmentation amplitude des contractions. Plateau.

10 h. 30 : 34 pulsations à la minute.



ACTION DE L'ÉTHYLTHIOBROMINE SUR LE CŒUR DE LA GRENOUILLE

Expérience VII. — 22 mai 1922

Injection sous-cutanée de 10 milligrammes d'éthylthiobromine à 9 h. 48
(Tracé réduit d'un quart)

11 h. : 32 pulsations à la minute.

11 h. 20 : 30 pulsations à la minute. Diminution amplitude des contractions.

11 h. 50 : 19 pulsations à la minute. Amplitude très faible des contractions.

13 h. 20 : 27 pulsations à la minute. Augmentation de l'amplitude.

13 h. 45 : 14 pulsations à la minute.

14 h. 15 : 8 pulsations à la minute. Ralentissement s'accroît.

15 h. : Mort du cœur.

III. EXPÉRIENCE VIII — (PLANCHE VIII) —

PROPYLTHÉOBROMINE

Expérience du 24 mai 1922. Grenouille verte 30 gr.

Mêmes conditions expérimentales que précédemment.

9 h. 30 : Tracé normal. 52 pulsations à la minute.

9 h. 35 : Injection de 10 milligrammes de propylthéobromine (1 cc solution 1 gr. % sous peau d'une cuisse).

De suite après injection, 45 pulsations à la minute.

9 h. 50 : 45 pulsations à la minute. Plateau.

10 h. : 32 pulsations à la minute. Ralentissement. Augmentation amplitude.

10 h. 10 : 8 pulsations à la minute.

10 h. 30 : 12 pulsations à la minute.

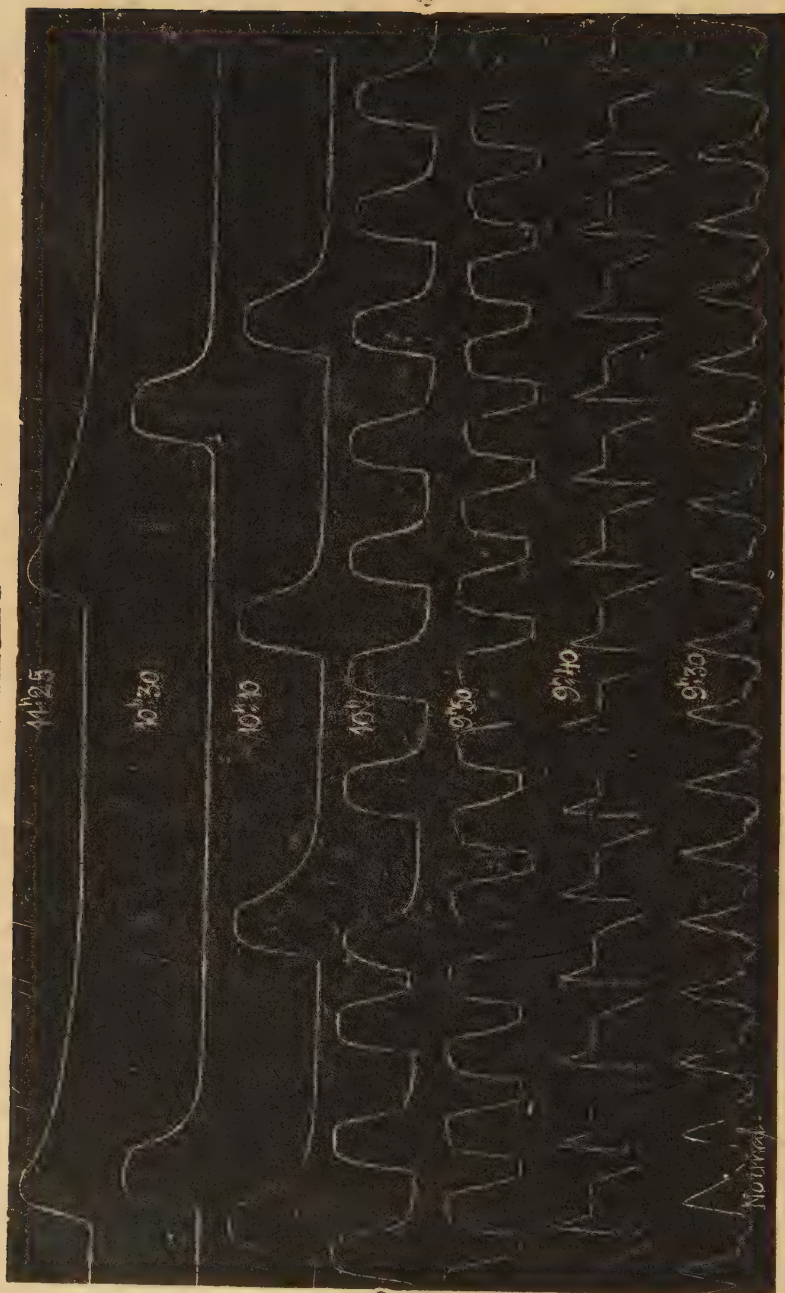
10 h. 55 : 15 pulsations à la minute.

11 h. 25 : 2 pulsations à la minute. Pausés diastoliques de longue durée.

11 h. 50 : 3 pulsations à la minute.

12 h. 15 : Mort du cœur.

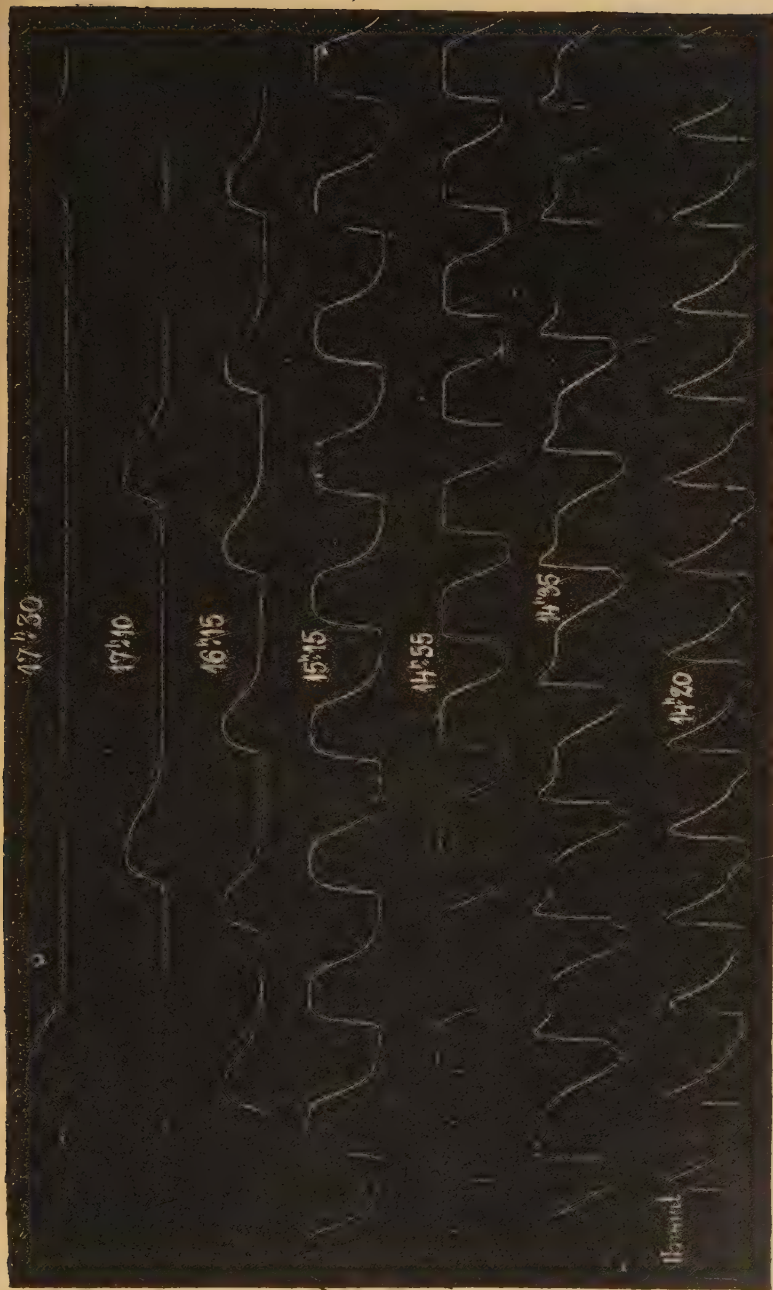
Planche VIII



ACTION DE LA PROPYLTHIOBROMINE SUR LE CŒUR DE LA GRENOUILLE

Expérience VIII. — 24 mai 1922.

Injection sous-cutanée de 10 milligrammes de propylthiobromine à 9 h. 35
(Tracé réduit d'un quart)



ACTION DE L'ALLYLTHÉOBROMINE SUR LE CŒUR DE LA GRENOUILLE

Expérience IX. — 19 mai 1922

Injection sous-cutanée de 10 milligrammes d'allylthéobromine à 14 h. 25
(Tracé réduit d'un quart)

IV. EXPÉRIENCE IX — (PLANCHE IX) — ALLYLTHÉOBROMINE

Expérience du 19 mai 1922. Grenouille verte 30 gr.

Mêmes conditions expérimentales que précédemment.

14 h. 20 : Tracé normal. 45 pulsations à la minute.

14 h. 25 : Injection de 10 milligrammes d'allylthéobromine (2 cc solution aqueuse à 0 gr. 50 %, 1 cc sous peau de chaque cuisse).

14 h. 35 : 32 pulsations à la minute. Début du plateau.

14 h. 55 : 34 pulsations à la minute. Plateau.

15 h. 15 : 29 pulsations à la minute.

15 h. 30 et 15 h. 50 : 24 pulsations à la minute. Diminution d'amplitude.

16 h. 15 : 20 pulsations à la minute.

17 h. 10 : 9 pulsations à la minute.

17 h. 30 et 17 h. 45 : 7 pulsations à la minute.

18 h. 10 : Mort du cœur.

V. EXPÉRIENCE X — (PLANCHE X) — THÉOBROMINE

Expérience du 24 mai 1922. Grenouille verte 35 gr.

Mêmes conditions expérimentales que précédemment.

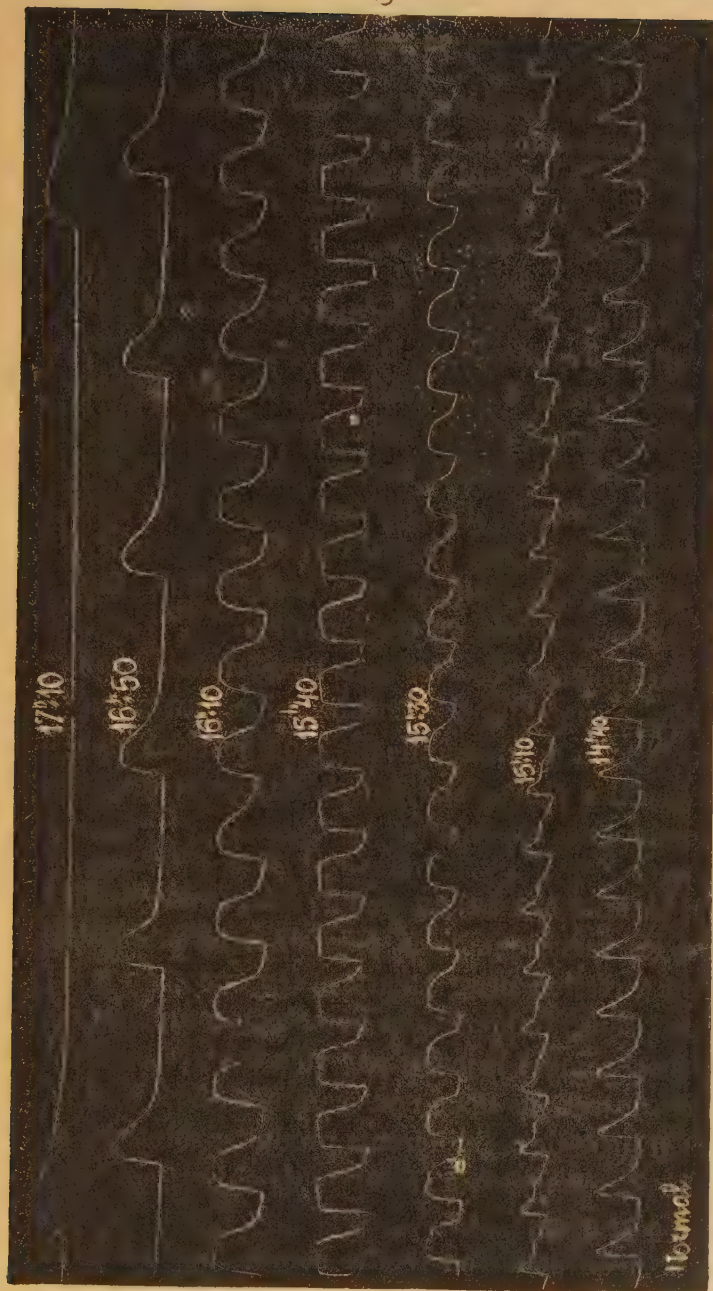
14 h. 40 et 14 h. 45 : Tracé normal. 61 pulsations à la minute.

15 h. : Injection de 20 milligrammes de théobromine (2 cc de la solution à 1 gr. théobromine % phosphate trisodique à 4 gr. 22 % eau).

15 h. 10 : 60 pulsations à la minute. Diminution amplitude (probablement due à l'action du phosphate trisodique).

15 h. 30 : 58 pulsations à la minute. Début de plateau.

15 h. 40 : 58 pulsations à la minute. Plateau.



ACTION DE LA THÉOBROMINE SUR LE CŒUR DE LA GRENOUILLE
Expérience X. — 24 mai 1922
Injection sous-cutanée de 20 milligrammes de théobromine à 15 h.
(Tracé réduit d'un quart)

16 h. 10 : 44 pulsations à la minute. Diminution amplitude des contractions.

16 h. 50 : 19 pulsations à la minute.

17 h. 10 : 4 pulsations à la minute.

17 h. 30 : Mort du cœur.

Pour éliminer dans cette dernière expérience l'action possible du phosphate trisodique sur le myocarde, nous avons, à une grenouille témoin, injecté 2 cc. de la solution de phosphate trisodique à 4 gr., 22 %, et n'avons constaté aucune modification importante des contractions cardiaques, si ce n'est pendant quelques minutes après l'injection une légère diminution de l'amplitude des contractions sans modification de forme du tracé normal.

Les phénomènes observés dans l'expérience X sont donc bien imputables à la théobromine, qui provoque sur le cœur de grenouille des modifications identiques à celles provoquées par la caféine et ses autres homologues supérieurs.

Chez les animaux à sang chaud, nous avons étudié surtout les variations de la pression artérielle chez le chien (pression prise à l'artère fémorale, ou à la carotide), sous l'influence des homologues supérieurs de la théobromine injectés par voie intra-veineuse. Pour ces injections nous nous sommes servis de solutions diluées de ces différents produits, solutions à 0 gr. 50 ou 1 gr. % d'une solution de chlorure de sodium à 9 gr 0/00.

Ainsi qu'on peut s'en rendre compte par les protocoles d'expériences et les tracés reproduits dans le

présent chapitre, les modifications produites sur les contractions cardiaques et la pression artérielle par les différents homologues de la théobromine ont été identiques quel que soit le corps expérimenté. De suite après l'injection (et quelquefois même pendant cette injection) d'une dose de 0 gr. 10 d'un homologue supérieur de la théobromine, on voit survenir un abaissement considérable de la pression artérielle qui tombe de cinq à sept centimètres de mercure ; en même temps se produit une accélération considérable des contractions cardiaques. Puis la pression remonte peu à peu, pour atteindre et même dépasser légèrement le niveau qu'elle avait avant l'injection.

Cette phase de légère augmentation de la pression sanguine que nous avons constatée au cours de nos expériences sur les divers homologues de la théobromine, semble correspondre aux phénomènes observés sur la pression artérielle du chien, par MM. le professeur POUCHET et J. CHEVALIER (1) sous l'influence des faibles doses de caféine, diluées au 1/100 ; d'après ces auteurs des doses de caféine inférieures à 0 gr. 03 par kilo d'animal provoquant quelques minutes après l'injection une augmentation de la pression artérielle.

De nouvelles injections de 0 gr. 10 d'un homologue supérieur de la théobromine, provoquent des phénomènes analogues à ceux constatés lors de la première injection : chute de la pression de suite

(1) G. POUCHET. — Leçons de pharmacodynamie et de matière médicale, t. IV, 1907.

après l'injection, accélération des contractions cardiaques. Cette accélération croît considérablement et en même temps apparaît la fatigue du cœur, les pulsations cardiaques deviennent très petites, leur amplitude est tellement faible qu'elles s'inscrivent à peine sur le tracé, puis surviennent des troubles du rythme cardiaque, faux-pas, rythme couplé, etc... La pression artérielle baisse graduellement et si on a injecté une dose mortelle, on peut voir la pression, après une légère élévation coïncidant avec une période de convulsions subintrantes, tomber brusquement à zéro, l'animal mourant tétanisé.

Les homologues de la théobromine produisent également des modifications profondes des mouvements respiratoires qui sont considérablement augmentés de fréquence et dont l'amplitude est accrue, l'allylthéobromine provoquant les symptômes respiratoires les plus marqués, faits qui ont été déjà signalés par les D^{rs} RUST et RICHARD SAINT-YVES, l'allylthéobromine, même à petite dose, se comportant comme un excitant du centre respiratoire et pouvant supprimer la paralysie de ce centre provoquée par la morphine.

A dose toxique, cette action sur la respiration provoquée par les divers homologues de la théobromine se traduit par une polypnée considérable, et un état dyspnéique coïncidant avec les phénomènes convulsifs.

Voici pour chaque substance le compte-rendu d'une de nos expériences, prise parmi les plus caractéristiques.

I. EXPÉRIENCE XI — (PLANCHE XI) — CAFÉINE

(22 mai 1922).

Chienne, 4 kilogr. 250.

Pression au kymographion de Ludwig. Cylindre enregistreur. Boulitte, vitesse 3,9, soit un tour en 5 minutes.

Anesthésie : chloralose intraveineux 0 gr. 42. Pression prise dans l'artère fémorale droite.

14 h. 20 : Tracé normal. Nombre de pulsations, 108. Pression sanguine : 13-15.

14 h. 21 : Injection par la saphène de 0 gr. 10 de caféine en solution à 1 gr. % dans sérum physiologique.

14 h. 22 : Chute de la pression qui tombe à 7,8-8,2. Augmentation du nombre des contractions cardiaques.

14 h. 30 : La pression revient à son niveau normal après l'avoir légèrement dépassé (13,5-15,5).

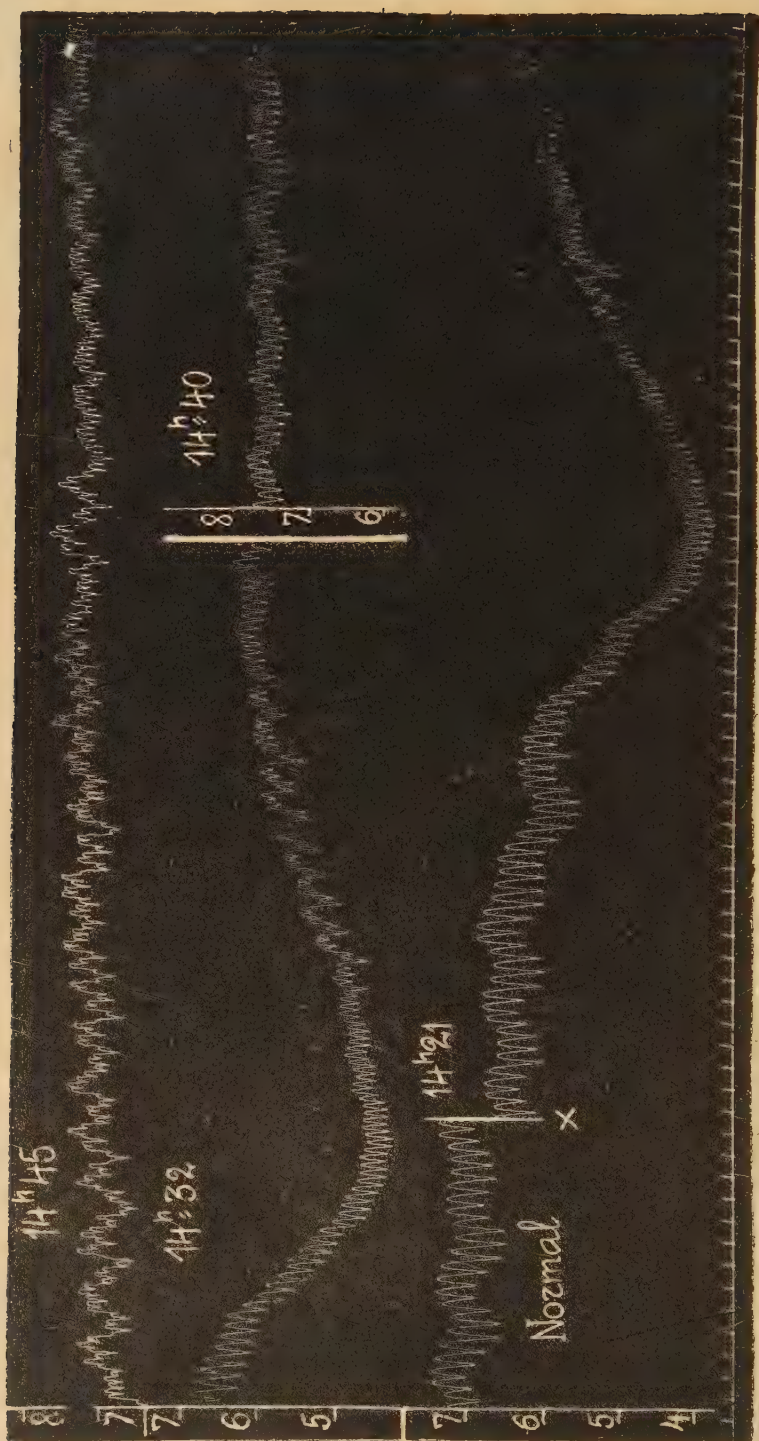
14 h. 31 : Nouvelle injection de 0 gr. 10 de caféine suivie d'une nouvelle chute de pression : 8,5-10. Quelques respirations convulsives. Accélération cardiaque croissante : 138 pulsations.

14 h. 32 : Pulsations : 192.

14 h. 40 : Augmentation légère de la pression 14,5-16. Nombre des pulsations cardiaques : 144.

14 h. 42 : Nouvelle injection de 0 gr. 20 de caféine, pression tombe à 7-8,2. Accélération cardiaque considérable. Respirations nombreuses et spasmodiques. L'animal est secoué de crises convulsives.

14 h. 45 : Trois minutes après la 3^e injection, réalisant une dose totale de 0 gr. 40 de caféine (soit environ 0 gr. 10



ACTION DE LA CAFÉINE SUR LA CIRCULATION CHEZ LE CHIEN

Expérience XI. — 22 mai 1923

(Temps en secondes. Tracé non réduit)

par kilo d'animal). Pression 13-15. Nombre de pulsations cardiaques : 246. Respirations très fréquentes. Convulsions.

II. EXPÉRIENCE XII — (PLANCHE XII) — ÉTHYLTHÉOBROMINE

23 mai 1922.

Chien, 6 kg. 500. Mêmes conditions expérimentales que dans expérience précédente.

Pression prise dans artère fémorale droite.

Anesthésie : chloralose intra-veineux : 0 gr. 65.

15 h. 5 : Tracé normal. Pression : 9,4-12,8. Nombre des pulsations : 108.

15 h. 10 : Injection par la saphène de 0 gr. 10 d'éthylthéobromine (solution 1 gr. % sérum physiologique). Chute de la pression qui tombe à 8-8,4. Accélération cardiaque : 174 pulsations.

15 h. 12 : Pression 11-11,8. Pulsations : 152.

15 h. 18 : Pression 11-12. Nouvelle injection 0 gr. 20 d'éthylthéobromine, nouvelle chute de la pression qui tombe à 8,4-8,8.

15 h. 20 : (Deux minutes après la 2^e injection). Pression 12,5-13. Pouls : 260. Diminution considérable de l'amplitude des contractions cardiaques. Respirations irrégulières et fréquentes. La pression se maintient sensiblement égale à la pression normale avant la première injection.

15 h. 25 : Troisième injection 0 gr. 30 d'éthylthéobromine, la pression qui était de 11-12 avant cette injection tombe à 7-8. Les contractions cardiaques deviennent très rapides et irrégulières, leur amplitude est très faible. L'animal est secoué par des convulsions incessantes. La dyspnée est intense.

15 h. 35 : Pression 10-10,2. Pouls : 252. Nouvelle in-



ACTION DE L'ÉTHYLTHÉOBROMINE SUR LA CIRCULATION CHEZ LE CHIEN

Expérience XII. -- 23 mai 1922

(Temps en secondes. Tracé non réduit)

jection de 0 gr. 20 d'éthylthéobromine, la pression, après une légère ascension survenue pendant l'injection, tombe brusquement à zéro. L'animal meurt tétanisé.

La dose totale d'éthylthéobromine injectée dans l'expérience précédente, soit 0 gr. 80 (correspondant à 0 gr. 125 environ par kilo d'animal) est une dose sûrement mortelle (au cours de nos expériences sur le chien, nous avons obtenu la mort d'un animal à la suite d'une injection intra-veineuse de 0 gr. 11 d'éthylthéobromine par kilo d'animal).

III. EXPÉRIENCE XIII — (PLANCHE XIII) — PROPYLTHÉOBROMINE

18 mai 1922.

Chienne, 4 kg. 500. Mêmes conditions expérimentales que précédemment.

Pression prise dans artère fémorale gauche.

Anesthésie : Chloralose intra-veineux : 0 gr. 45.

14 h. 10 : Tracé normal. Pression 15-17. Pouls : 100.

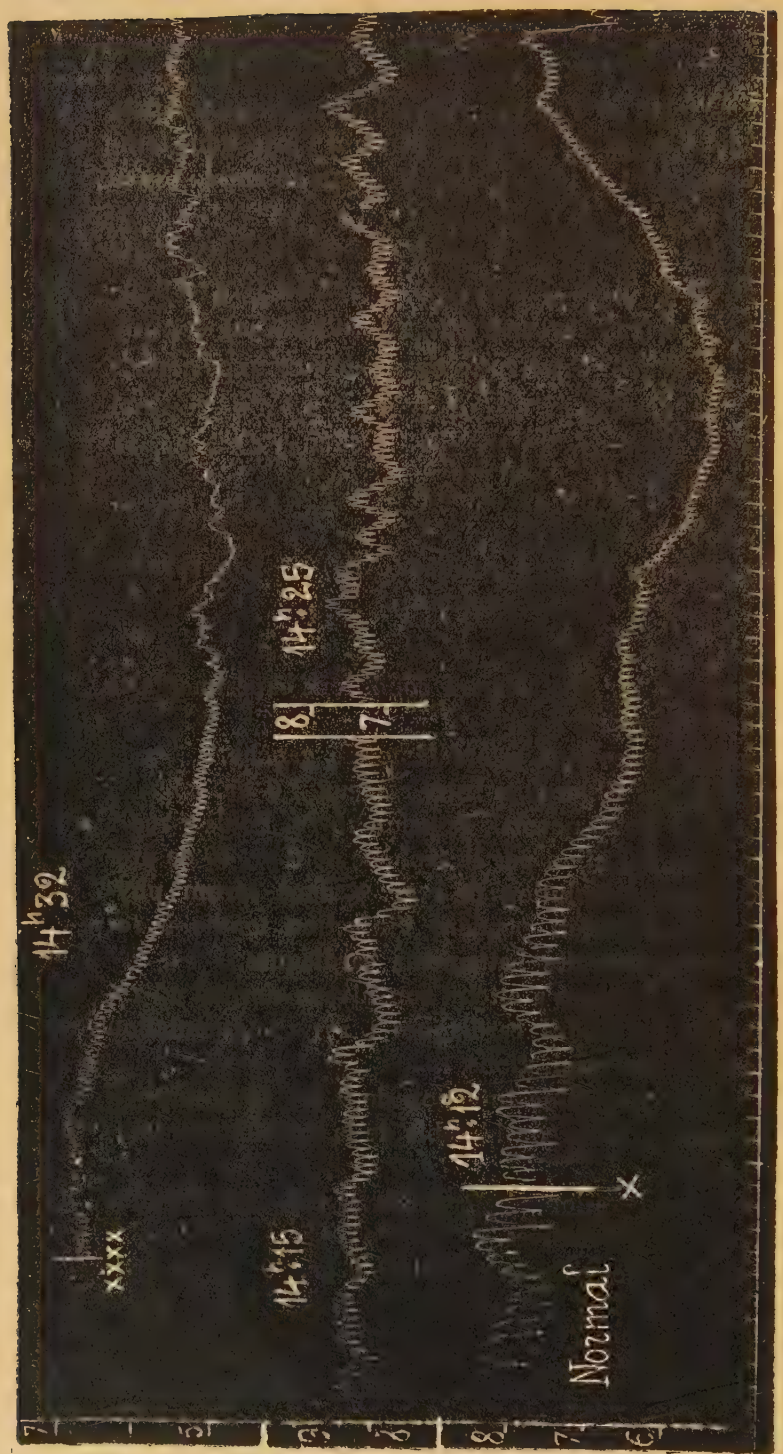
14 h. 12 : Injection par la saphène de 0 gr. 10 de propylthéobromine (solution de 1 gr. % dans sérum physiologique). Pression pendant l'injection tombe à 10-10,2. Accélération des battements cardiaques.

14 h. 15 : Pression a atteint son niveau normal 15-17. Nombre de pulsations cardiaques : 171. Augmentation du nombre des respirations.

14 h. 20 : Deuxième injection de 0 gr. 10 de propylthéobromine. Chute considérable de la pression qui tombe à 8-8,5.

14 h. 25 : Pression 14-16. Pouls : 216. Respirations fréquentes et convulsives.

14 h. 30 : Nouvelle injection de 0 gr. 10 de propyl-



ACTION DE LA PROPYLTHÉOBROMINE SUR LA CIRCULATION CHEZ LE CHIEN
Expérience XIII. — 18 mai 1922
(Temps en secondes. Tracé non réduit)

théobromine. La pression qui était de 13-14 avant l'injection tombe à 11-12. Convulsions.

14 h. 32 : Quatrième injection de 0 gr. 10 de propylthéobromine, nouvelle chute de la pression à 10-10,4. L'accélération des contractions cardiaques est considérable, leur amplitude est très faible et s'ajoutant aux convulsions incessantes et à la dyspnée, rend les pulsations impossibles à compter sur le tracé.

L'animal meurt dans la nuit qui suit l'expérience.

La dose totale injectée, soit 0 gr. 40 de propylthéobromine, correspondant à une dose de 0 gr. 095 à 0 gr. 10 par kilo peut être considérée comme la dose mortelle de cette substance administrée par voie intra-veineuse chez le chien.

IV. EXPÉRIENCE XIV — (PLANCHE XIV) — ALLYLTHÉOBROMINE

20 mai 1922.

Chien, 4 kilog.

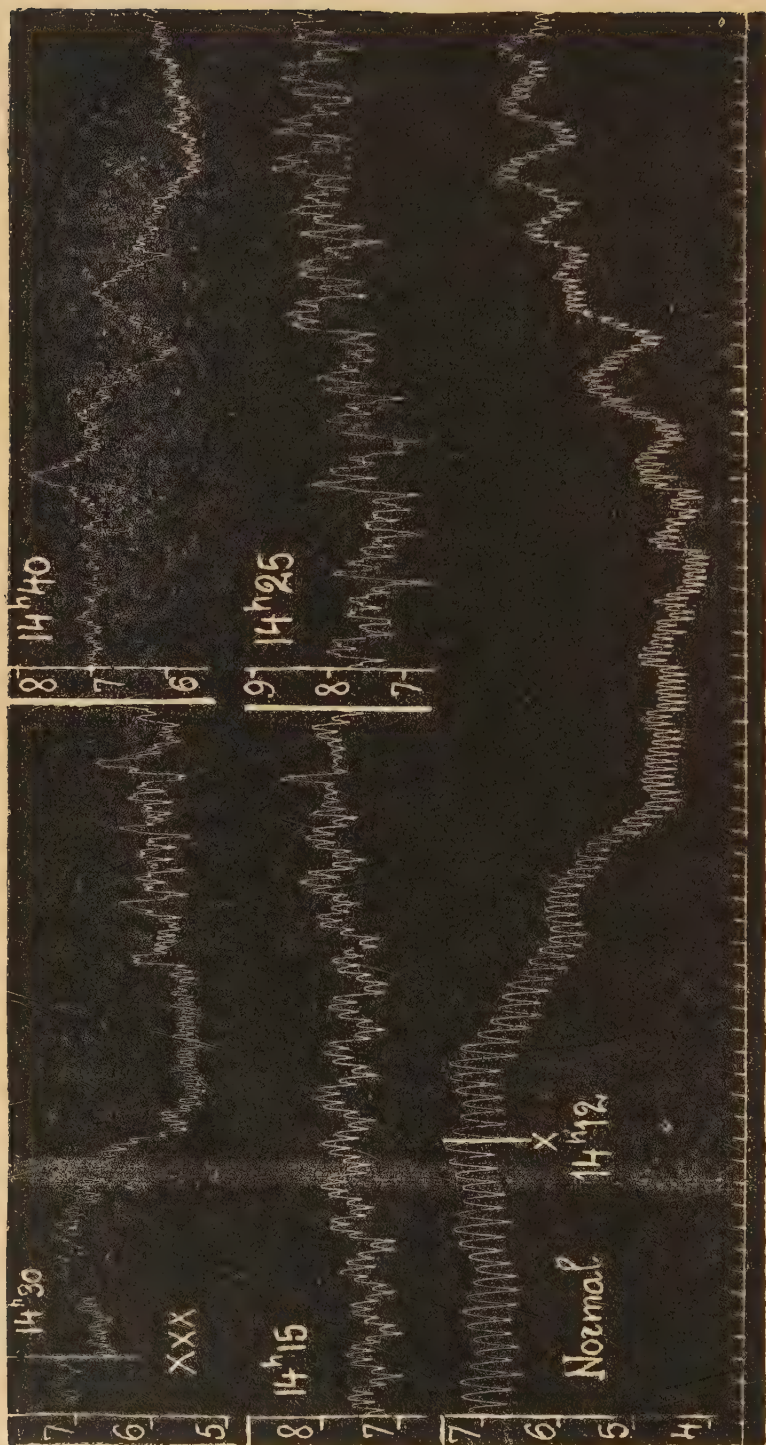
Mêmes conditions expérimentales que précédemment.

Anesthésie : chloralose intra-veineux : 0 gr. 40.

14 h. 5 : Tracé normal. Pression 13-14,6. Pulsations, 102.

14 h. 10 : Injection par la saphène de 0 gr. 10 d'allylthéobromine (solution à 0 gr. 50 % de sérum physiologique). Pendant injection baisse considérable de la pression artérielle qui tombe à 8-10. Accélération des contractions cardiaques. La respiration qui était très faible pendant la narcose est stimulée dès l'injection. Les mouvements respiratoires deviennent fréquents et leur amplitude croît.

14 h. 15 : La pression a légèrement augmenté 14,4-16,5. Nombre de pulsations : 156.



ACTION DE L'ALLYLTHÉOBROMINE SUR LA CIRCULATION CHEZ LE CHIEN

Expérience XIV. — 20 mai 1922

(Temps en secondes. Tracé non réduit)

14 h. 24 : Nouvelle injection 0, gr. 10 d'allylthéobromine, nouvelle chute de pression.

14 h. 25 : La pression remonte et atteint 15-18. Secousses convulsives incessantes depuis la deuxième injection. La respiration est de plus en plus rapide, les pulsations cardiaques très accélérées également s'inscrivent mal sur le tracé par suite des phénomènes convulsifs.

14 h. 30 : Nouvelle injection 0 gr. 05 d'allylthéobromine. Nouvelle chute de pression qui tombe de 14,5 à 11. Pulsations : 222. Convulsions continues.

14 h. 40 : La pression a baissé légèrement 14-14,2 ; respirations dyspnéiques. Accélération considérable des contractions cardiaques dont l'amplitude est très faible. Des secousses convulsives surviennent périodiquement.

14 h. 50 : Le tracé présente de grandes ondulations correspondant à des variations de pression de 3 cm. à 3 cm. $\frac{1}{2}$.

Le lendemain, animal normal.

Quant à l'étude de l'action de la théobromine sur le cœur et la circulation chez les animaux à sang chaud, il ressort d'expériences de M. THOMAS (1) que chez le lapin, lorsqu'on dépasse des doses de théobromine de 0 gr. 047 par kilo d'animal, il se produit de l'accélération, des pulsations cardiaques qui deviennent irrégulières et dont l'amplitude diminue beaucoup — en même temps la pression artérielle descend et présente de grandes oscillations.

Nous avons tenu à expérimenter l'action de la

(1) THOMAS. — Etude sur l'action cardio-vasculaire de quelques dérivés de la xanthine, *Bulletin Médical de la Suisse romande*, novembre 1904.

théobromine sur le cœur et la circulation chez le chien, comparativement à nos expériences sur les homologues de la théobromine. Pour ce faire, nous avons injecté sous la peau la solution de théobromine dans le phosphate trisodique et avons constaté (ainsi que nous le relatons plus loin dans le compte rendu d'une de nos expériences) qu'à la suite d'une injection sous-cutanée de théobromine de 0 gr. 16 à 0 gr. 20 par kilo d'animal, les phénomènes provoqués sur la pression artérielle étaient comparables à ceux provoqués par la caféine : augmentation légère de la pression au début, puis accélération considérable des contractions cardiaques dont l'amplitude diminue, respirations spasmodiques, phénomène convulsifs.

Voici le protocole d'une de nos expériences.

V. EXPÉRIENCE XV. — (PLANCHE XV) — THÉOBROMINE

30 mai 1922.

Chien, 12 kilogr. 500.

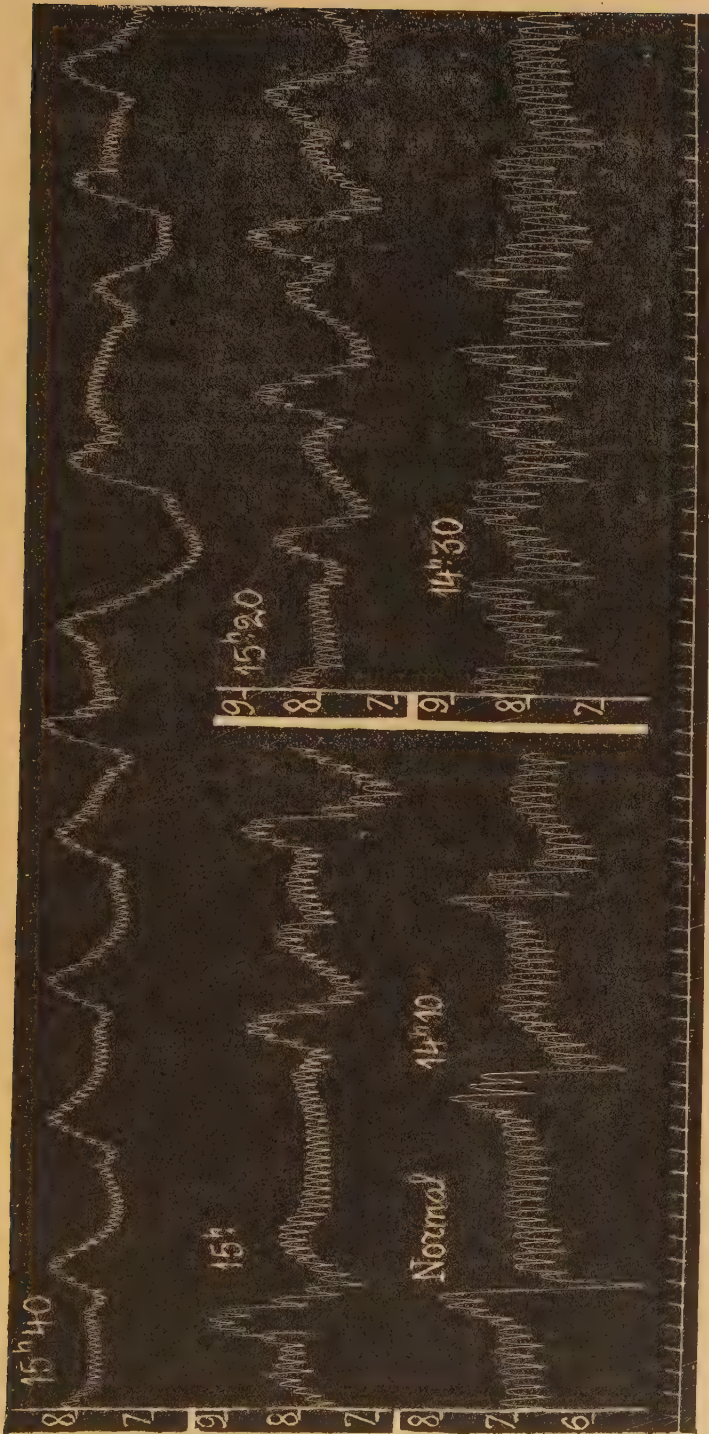
Mêmes conditions expérimentales que précédemment.

Anesthésie chloralose intra-veineux : 1 gr. 25.

14 h. 10 : Tracé normal. Pression : 10,5-16. Nombre de pulsations : 138.

14 h. 15 : Injection sous-cutanée de 2 grammes de théobromine (200 cc solution de 1 gr. de théobromine pour 100 cc solution aqueuse de phosphate trisodique à 4 gr. 22 %).

Pendant l'injection, formation d'un caillot, probablement dû au passage dans le sang d'une petite quantité de phosphate de soude qui donne dans la canule un pré-



ACTION DE LA THÉOBROMINE SUR LA CIRCULATION CHEZ LE CHIEN

Expérience XV. — 30 mai 1922

(Temps en secondes. Tracé non réduit)

cipité de phosphate de magnésie en présence de la solution anticoagulante (mélange de sulfate de soude et de sulfate de magnésie, 100 grammes de chaque pour 800 grammes d'eau).

On change la canule.

14 h. 30 : Augmentation de la pression 14-18. Pouls : 126.

15 h. : (45 minutes après l'injection) ; la pression se maintient élevée, sa moyenne est 15-17 ; elle présente de grandes oscillations sous l'influence des mouvements respiratoires qui deviennent irréguliers, spasmodiques ; elle varie alors de 14 à 18,5. L'amplitude des contractions cardiaques diminue, leur fréquence augmente : 162 pulsations.

15 h. 20 : La pression se maintient élevée avec grandes oscillations 14-18. L'amplitude des contractions cardiaques diminue de plus en plus. Accélération cardiaque. 186. Respiration dyspnéique. Salivation abondante.

15 h. 40 : La pression revient à son niveau normal 15-17. L'accélération cardiaque est considérable : 240 pulsations à la minute ; leur amplitude est très faible. Les respirations sont fréquentes, spasmodiques. L'animal présente des secousses convulsives.

Les phénomènes observés à cette période de l'expérience sont analogues à ceux provoqués par la caféine.

Le lendemain, animal normal.

Conclusions

Nous concluons maintenant :

1° Dans la série de la xanthine, la toxicité des homologues de la théobromine augmente à mesure que s'élève le poids moléculaire de l'alcyle substituant l'hydrogène de l'azote en position (1). Cette toxicité croît de la théobromine à la propylthéobromine.

L'allylthéobromine, dérivé éthylénique correspondant à la propylthéobromine, bien que d'un poids moléculaire un peu inférieur à celui de la propylthéobromine, semble être légèrement plus toxique que cette dernière, et sa toxicité pour les divers animaux de laboratoire est 2 fois $\frac{1}{2}$ à 3 fois plus élevée que celle de la caféine.

2° L'action sur le système musculaire, sur le cœur et la circulation, des homologues de la théobromine que nous avons étudiés, est très analogue à celle de la caféine ; l'intensité des modifications d'ordre physiologique que ces substances impriment à l'organisme animal, croît avec leur poids moléculaire. De tous ces dérivés, l'allylthéobromine nous a paru posséder les propriétés convulsivantes et tétanisantes les plus marquées.

3° L'action physiologique de la théobromine est comparable à celle de ses homologues. De nos expériences, il résulte que le fait de solubiliser la théobromine accroît sa toxicité en faisant apparaître des actions secondaires sur le système nerveux, les muscles, le cœur et la circulation.

Comme conclusion pratique de cette étude expérimentale, il nous semble que la recherche d'une théobromine soluble, ou d'un homologue de la théobromine plus soluble que celle-ci, aboutira à l'obtention d'un produit doué de propriétés analogues à celles de la caféine et qui limiteront son utilisation comme médicament diurétique.

La principale qualité clinique de la théobromine employée comme diurétique étant inhérente à sa très faible solubilité dans l'eau.

Vu, le Doyen,

ROGER,

Vu, le Président,

POUCHET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL.

Bibliographie

- ABDERHALDEN et BRAHM. — *Zts Physiol. Chem.*, 1909.
62 : 133.
- ALBERS. — *Deut. Klin.*, 5 : 577.
- AMAT. — Thèse Paris, 1889.
- AMORY. — *Boston Med. Surg. J.*, 1868, 1 : 261.
- VON ANREP. — *Arch. Ges. Phys.*, 1880, 21 : 185.
- ANTEN. — *Arch. intern. Pharmacodynamie*, 1901, VIII,
455.
- AUBERT. — *Pflüger's Arch.*, 1872, 5 : 589.
- AUER et MELTZER. — *J. Pharm. Exper. Thér.*, 1911, 2 :
402.
- BALDI. — *Terapia Moderna*, 1891, 5 : 617.
- BELLON. — Thèse Lyon, 1911.
- BENNETT. — *Brit. Med. J.*, 1874, 2 : 674.
- BERGELL et RICHTER. — *Zeitschr. f. Exp. Path.*, 1905, 1 :
655.
- CLAUDE BERNARD. — *Leçons sur les substances toxiques*,
Paris, 1857, p. 292.
- BINZ. — *Arch. Exper. Path. Pharm.*, 1878, 9 : 31.
— *Ibid*, 1891, 28 : 197.
- BOCK. — *Arch. Exper. Path. Pharm.*, 1901, 43 : 367.
- BRILL. — Thèse Marburg, 1861.
- BRISSEMORET. — *J. Pharm. et Chimie*, 1898, 7 : 176.
— *Bull. Soc. Chim. Paris*, 1906, 35 : 316.
- BRÜNNER et LEINS. — *D. chem., G.*, 1897, 30 : 2584.
- BUCHHEIM et EISENMENGER. — *Beitr. Anat. Physiol.*, 1870,
5 : 115.

- BUNGE et SCHMIEDEBERG. — *Arch. Exper. Path. Pharm.*, 1876, 6 : 233.
- CHITTENDEN. — The nutrition of Man, 1907.
- COGSWELL. — *Lancet* (London), 1852, 2 : 488.
- CURCHMANN. — Soc. méd. de Hambourg, 8 juillet 1886.
- DANILEWSKI. — *Arch. Exper. Path. Pharm.*, 1894, 35 : 105.
- DRZEWINA. — *Compt. rend. Soc. biol.*, 1911, 70 : 772.
- DUMAS et PELLETIER. — *Ann. chim. phys.*, 1823, 24 : 182.
- EDMUNDS. — *J. Amer. Med. Assoc.*, 1907, 48 : 1744.
- FILEHNE. — *Arch. Phys.*, 1886, p. 72.
- FISCHER. — *D. chem., E.*, 1845, 30 ; *D. R. P.* 97.577.
- FLEISCHER et LOEB. — *Archives of Internal Medicine*, 1909, 3 : 78.
- FOCKE. — *Arch. Pharm.*, 1903, 241 : 678.
- FRERICHS. — *Handwörterbuch Phys.*, 1846, 3 : 721.
- FRÖHNER. — *Monats. prakt. Tierh.*, 1892, 3 : 529.
- GAUTHERIN. — Thèse Paris, 1905.
- GENTILHOMME. — *Bull. Soc. Méd. Reims*, 1867, 5 : 93.
- GOUREWITCH. — *Arch. Exper. Path. Pharm.*, 1907, 57 : 314.
- GRAM. — *Therap. Monatshefte*, 1890.
- GUILLAUMIN. — *Bull. Gén. thérapeutique*, Paris, 1914, p. 627.
- GUINARD. — *Compte rendu Soc. biol.*, 1900, (2^e série) : 727.
- *Ibid.*, 1893, 113 : 520.
- GUNN. — *Arch. Int. Pharm. Thérap.*, 1909, 19 : 319.
- HALE. — *U. S. Hyg. Lab. Bul.*, 53, p. 43.
- HARRINGTON. — *Amer. J. Phys.*, 1898, 1 : 385.
- HATCHER. — *J. Amer. Med. Assoc.*, 1910, 60 : 746.
- HENNEGUY. — Thèse Montpellier, 1875.
- HOFMEISTER. — *Arch. Exper. Path. Pharm.*, 1894, 33 : 198.
- HOPPE. — *Echo. Méd. Neuchâtel*, 1858.

- HUCHARD. — *Bull. Soc. thérap. Paris*, 1896, p. 45.
— *Bull. Gén. thérap., Paris*, 1900, p. 765.
- HUCHARD et FIESSINGER. — *Rev. gén. clin. et thérap.*, 1909, p. 634.
- HUNT. — *Hyg. Lab. Bul.*, 69, p. 51 (U. S.).
- IGERSHEIMER et STAMM. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1909, 61 : 18.
- IMPENS. — *Arch. Internat. Pharmacody*, 1901, IX, 1^{er} chap., 1 : 62.
- JACOBI et GOLOWINSKI. — *Arch. Exper. Path. Pharm.*, Suppl. Bd. 1908, p. 286.
- JOBST. — *Ann. Pharm.*, 1838, 25 : 63.
- JOHANSEN. — Thèse Dorpa, 1869.
- KOBERT. — *Lehrbuch der Intoxicationen*, 1902, 1 : 24.
- KOINDJY POMERANETZ. — Thèse Paris, 1890.
- KOSTER. — *Arch. Gesamt. Phys.*, 1910, 136 : 17.
- KRUGER et SCHMIDT. — *Ber. d. chem. Ges.* 1899, 32 : 2677.
- KURZAK. — *Zts. Aerzte zu Wien.*, 1860, n. f. 3 : 625.
- LAPICQUE. — *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1910, 68, 1007.
- LEBLOND. — Thèse Paris, 1883.
- LEHMANN (C. G.). — *Lehrbuch für physiologische chemie*, 1842, 1, 336.
- LEHMANN (J.). — *Ann. chim.-pharm.*, 1853, 87, 205.
- LEVEN. — *Arch. Phys.*, 1868, 1, 180.
- LENOIR et CAMUS. — *Journ. Phys. et Path. générale*, 1903.
- LIVON. — *Compt. rend. Soc. biol.*, 1897, 4, 979.
- MARTINET. — *Médicaments usuels*, 1920.
- MAUREL. — *Compt. rend. Soc. biol.*, 1907, 62, 897.
— *Ibid*, 1909, 66, 782.
— *Ibid*, 1910, 69, 5.
- MELTZER et AUER. — *J. Exper. Méd.*, 1905, 7, 59.
- MITCHELL. — *J. Phys.*, 1862, 5, 109.
- MITSCHERLICH. — Thèse Berlin, 1859.

- MOSCHKOWITSCH. — *Arch. Pharm.*, 1903, 241, 358.
- MULDER. — *J. prakt. Chem.*, 1838, 15, 280.
- NEUBAUER. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1901, 46, 133.
- NOE. — *Arch. Int. Pharm. Thérap.*, 1904, 12, 160.
- OPHÜLS. — *Proc. Soc. expér. biol. méd.* 1911, 8, 75.
- OUDRY. — *Geiger's Magazin Pharm.*, 1827, 19, 49.
- PARISOT. — Thèse Paris, 1890.
- PELLETIER. — *J. Pharm.*, 1826, 12, 229.
- PERETTI. — Thèse Bonn, 1875.
- PLAFF et LIEBIG. — *Ann. Pharm.*, 1832, 1, 17.
- POHL. — *Arch. Exper. Path. Pharm.*, Supp. Bd, 1908, p. 427.
- POUCHET. — Leçons de Pharmacodynamie et de matière médicale, 4^e et 5^e séries, 1907.
- *Gazette des Hôpitaux, Paris*, 23 et 25 nov. 1920.
- PRATT. — *Boston Med. Surg. J.*, 1868, 2, 82.
- REICHERT. — *Therap. Gaz. détroit*, VI, 294.
- RICHAUD. — Précis de pharmacologie et thérapeutique, 1921.
- ROBIQUET. — *Dict. Tech. Paris*, 1823, 4, 59.
- ROST. — Thèse Heidelberg, 1895.
- RUNGE. — *Neuste phys. chem. Entdeckungen*, Breslau, 1820.
- SALANT. — U. S. Dept. Agr. Bureau of Chemistry, Cir 81.
- SALANT et RIEGER. — U. S. Dept. Agr. Bur. of Chemistry, B. 148, 1912.
- SAINT-YVES (Richard). — Thèse Lyon, 1920.
- SCHMIEDELERG et BUNGE. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1874, 2, 62.
- *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1910, 62, 296.
- SCHROEDER. — *Arch. f. Exp. Path. Toxie*, 1888.
- SÉE (Germain). — *Méd. moderne*, 1890.
- *C. Rend. Acad. Méd.*, 1^{er} août 1893.
- VAN DER SLOOTEN. — *Centr. Blatt.*, 1897, 1, 284.

- SOLLMAN et BROWN. — *J. Amér. Méd. Assoc.*, 1905, 45, 229.
- STRECKER. — *Ann. Chem. Pharm.*, 1861, 118, 151.
- STUHLMANN et FALCK. — *Arch. path. Anat. Phys.*, 1857, 11, 324.
- THIERFELDER et VON MERING. — *Zts. phys. Chem.*, 1885, 9, 511.
- THOMAS. — *Bull. gén. de Thérapeutique*, Paris, 1899, p. 492.
- *Bull. méd. de la Suisse romande*, nov. 1904.
- TIFFENEAU et BUSQUET. — *Bull. Soc. Scient. Hyg. alim.*, 1913, 3, 577.
- VOIT. — *Untersuch. über den Einfluss des Kaffes*, München, 1860.
- VELEY et WALLER. — *Proc. Roy. Soc., London*, 1910, p. 568.
- WOSKRESSENSKI. — *Ann. de Ch. und Pharm.*, 1842.
- ZALESKY. — *Hoppe-Seyler Med. Chem. Untersuch.*, Berlin, 1866.
- ZENETZ. — *Wiener med. Woch.*, 9 nov. 1899.
-

Limoges, Imprimerie Commerciale Perrette

